

**Untersuchungen zum unterschiedlichen Verhalten von organbegrenzten  
Nierenzellkarzinomen in Abhängigkeit von der Tumorgroße**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der  
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von **Mathias Dreihaupt**  
geboren am 05. Mai 1972 in Brandenburg (Havel)

#### Gutachter

1. PD Dr. med. habil. H. Wunderlich
2. Prof. Dr. med. habil. H. Kosmehl
3. PD Dr. med. habil. V. Janitzky

Tag der öffentlichen Verteidigung: 01.03.2005

## Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
BRD	Bundesrepublik Deutschland
bzw.	beziehungsweise
CT	Computertomographie
DDR	Deutsche Demokratische Republik
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DSA	Digitale Substraktionsangiographie
EAU	European Association Urology
FSU	Friedrich-Schiller-Universität
GIT	Gastrointestinaltrakt
MRT	Magnetresonanztomographie
NZK	Nierenzellkarzinom
p.o.	per os
Pat.	Patient
Stad.	Stadium
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
US	Ultraschall
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentralnervensystem

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	5
<b>2.</b>	<b>Einleitung</b>	7
2.1.	Epidemiologie und Ätiologie	7
2.2.	Diagnostik und Therapie	11
2.3.	Prognose des Nierenzellkarzinoms	14
<b>3.</b>	<b>Zielstellung</b>	15
<b>4.</b>	<b>Material und Methoden</b>	17
4.1.	Patientenevaluierung und Auswertungskriterien	17
4.2.	Klassifikation des Nierenzellkarzinoms	18
4.2.1.	TNM-Klassifikation	18
4.2.2.	Klassifikation nach Robson	22
4.2.3.	Histopathologische Klassifikation nach Thoenes	22
4.2.4.	Malignitätsgrad beim Nierenzellkarzinom	24
<b>5.</b>	<b>Ergebnisse</b>	25
5.1.	Tumorstatistik zwischen Oktober 1992 und August 2001 (klinische Untersuchungsergebnisse)	25
5.1.1.	Lymphknotenstatus, Grading, Metastasenhäufigkeit und Tumorgroße	26
5.1.2.	Metastasen und Grading	31
5.1.3.	Zelltyp und Tumorgroße	32
5.1.4.	Zelltyp, Metastasen und Grading	33
5.1.5.	Wuchsform und Tumorgroße	35
5.1.6.	Wuchsform und Metastasen	36
5.1.7.	Multifokalität, Tumorgroße, Metastasen und Grading	37
5.1.8.	Todesursachen	40
5.2.	Sektionsstatistik zwischen Januar 1985 und September 2001	42
5.2.1.	Lymphknoten, Grading, Metastasen und Tumorgroße	44
5.2.2.	Grading und Metastasierung	49
5.2.3.	Zelltyp bei den NZK der Sektionsstatistik und deren Bezug zur Tumorgroße	50
5.2.4.	Metastasierungsrate bei den verschiedenen Zelltypvarianten	52
5.2.5.	Tumordifferenzierung und Zelltyp	53
5.2.6.	Wuchsform der NZK und deren Bezug zur Tumorgroße	54

5.2.7.	Metastasierungsrate in Abhängigkeit von der Wuchsform	55
5.2.8.	Multifokalität und deren Bezug zur Tumorgröße und zum Zelltyp	56
5.2.9.	Zusammenhang zwischen Tumordifferenzierung, Metastasierung und Multifokalität	58
5.2.10.	Infiltration des NZK in das Hohlraumsystem und deren Bezug zur Tumorgröße und Filialisierung	59
5.2.11.	Todesursachen der Sektionsstatistik	61
<b>6.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>63</b>
6.1.	Epidemiologische Angaben	63
6.2.	Tumorgröße	66
6.3.	Zusammenhang zwischen Tumordurchmesser, Lymphknoten- und Fernmetastasen	68
6.4.	Tumordifferenzierung und Multifokalität	70
6.5.	Zelltyp und Wuchsform	72
6.6.	Infiltration in das Nierenbecken	74
6.7.	Operative Therapie	74
6.8.	Todesursachen	75
6.9.	Überleben in Bezug zum Tumordurchmesser	75
<b>7.</b>	<b>Schlussfolgerungen</b>	<b>77</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>79</b>
<b>9.</b>	<b>Anhang</b>	<b>96</b>
9.1.	Lebenslauf	96
9.2.	Danksagung	97
9.3.	Ehrenwörtliche Erklärung	98

## **1. Zusammenfassung**

Nachdem im Jahre 1997 die 5. Auflage der TNM-Klassifikation mit einer Neudefinition des maximalen Tumordurchmessers der T1-Kategorie erschien, wurde in zahlreichen Arbeiten versucht, das inhomogene Verhalten von organbegrenzten Nierenzellkarzinomen der Kategorie T1 darzustellen. Dabei konnte in den letzten Jahren ein unterschiedliches Verhalten von NZK in Abhängigkeit von der Tumorgroße aufgezeigt werden (Gofrit et al. 2001, Cheville et al. 2001, Igarashi et al. 2001, Zisman et al. 2001). Insbesondere wurde das Metastasierungsverhalten, der Malignitätsgrad und die Überlebensdauer berücksichtigt. Weiterhin muss in diesem Zusammenhang auch erwähnt werden, dass durch eine verbesserte Diagnostik (Routinesonographien, Computertomographien) in den letzten Jahren zunehmend kleine asymptomatische Nierenzellkarzinome entdeckt und einer operativen Therapie unterzogen werden. Dabei spielt die organerhaltende Tumoresektion kleiner Tumoren eine nicht unwesentliche Rolle.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte anhand eigener Daten untersucht werden, in wie weit Nierenzellkarzinome der T1- und T2-Kategorie ein inhomogenes Verhalten aufzeigen, um einen cut-off-Wert zur Unterteilung der T1-Kategorie bzw. zur Unterscheidung zwischen T1- und T2-Kategorie zu definieren.

Die ausgewerteten Daten wurden aus zwei Patientenkollektiven erhoben. Zum Einen wurden Tumor- und Nachsorgedaten aus der Urologischen Universitätsklinik der FSU Jena ausgewertet. Dabei handelte es sich um Patienten, die im Zeitraum Oktober 1992 bis August 2001 an einem Nierentumor operiert wurden und sich dann im Tumordispensaire befanden. Die Rekrutierung der anderen Patientengruppe erfolgte aus den Sektionsdaten des Institutes für Pathologie des FSU Jena. Dabei wurden aus dem Zeitraum von September 1985 bis September 2001 17677 Autopsien ausgewertet. Alle evaluierten Nierenzellkarzinome der T1- und T2-Kategorie wurden entsprechend ihres maximalen Durchmessers in 5 Gruppen unterteilt:

Gruppe 1	Tumordurchmesser bis 20 mm
Gruppe 2	Tumordurchmesser 21 bis 30 mm
Gruppe 3	Tumordurchmesser 31 bis 40 mm
Gruppe 4	Tumordurchmesser 41 bis 70 mm
Gruppe 5	Tumordurchmesser größer 70 mm

und entsprechend der Tumormerkmale ausgewertet.

Bezogen auf die klinischen Daten und die Angaben aus der Sektionsstatistik konnten zahlreiche statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen der Tumorgroße und den verschiedenen Tumormerkmalen dargestellt werden. So zeigten sich bei den Autopsiedaten bezüglich der Lymphknotenmetastasierung signifikante Unterschiede im Hinblick auf die Tumorgroße, wobei ein cut-off-Wert von 30 mm aufgezeigt werden konnte. Auch bei Untersuchung hinsichtlich der Fernmetastasierung und des Malignitätsgrades in Abhängigkeit vom Tumordurchmesser konnte in beiden Patientengruppen statistisch signifikante Zusammenhänge aufgezeigt werden. Der cut-off-Wert in der Tumorbank beläuft sich hinsichtlich der Metastasierung auf 40 mm (höchste Signifikanz  $p < 0,001$ ). Dagegen konnte in der Sektionsstatistik bei 20 mm, 30 mm und auch bei 40 mm ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) dargestellt werden. Diese Ergebnisse decken sich mit denen der Literatur. Bezogen auf den Malignitätsgrad findet sich bei den Tumorbankdaten ein hoch signifikanter Unterschied bei 30 und 40 mm Tumordurchmesser. Bei den Daten der Sektionsstatistik konnte auch bei 20 mm Tumorgroße ein signifikanter Zusammenhang aufgezeigt werden. Aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeit und der kleinen Gruppe metastasierter Nierenzellkarzinome in der klinischen Studie, konnte keine statistisch sinnvolle Auswertung bezüglich des Überlebens erfolgen. Die Metastasierung beim Nierenzellkarzinom stellt jedoch den entscheidendsten Prognoseparameter dar.

Fasst man alle Daten zusammen, ergeben die Daten des klinischen Teiles der Arbeit (insbesondere Berücksichtigung Metastasierung und Malignitätsgrad) ein cut-off-Wert von 3,5 cm zwischen der T1- und T2-Kategorie. Nach Auswertung der Sektionsstatistik (zusätzliche Berücksichtigung der Lymphknotenmetastasierung) konnte ein cut-off-Wert von 3,0 cm ermittelt werden. Betrachtet man die Tumoren über 7 cm Durchmesser (T2-Kategorie), so ist deren Anteil im Vergleich zu den NZK kleiner 7 cm relativ gering (Tumorbank 17,16 %, Sektionsstatistik 11,83 %). Nach Auswertung der Ergebnisse dieser Arbeit erscheint es sinnvoller (die Literatur beschreibt einen ähnlich geringen Anteil dieser Tumorgruppe) die Unterteilung der T1-Kategorie in T1a und T1b aufzuheben, und stattdessen die Grenze zwischen der T1- und T2-Kategorie bei 3,5 cm zu setzen.

## 2. Einleitung

### 2.1. Epidemiologie und Ätiologie

In den letzten 20 Jahren zeigte sich insbesondere in den westlichen Industriestaaten eine Zunahme der Inzidenz des Nierenzellkarzinoms (Schmitz-Dräger und Ebert 2002). Der Anteil des Nierenzellkarzinoms an allen malignen Tumoren beläuft sich weltweit auf 2-3 % (Bichler et al. 1999, Mc Laughlin und Lipworth 2000). Für die Vereinigten Staaten von Amerika konnte für den Zeitraum von 1973 bis 1994 ein Anstieg von 43 % ermittelt werden (Ries et al. 1997, Landis et al 1998). Im Jahr 1997 betrug die Inzidenz für die USA 9,1/100000 Einwohner (Pantuck et al. 2001). Für 1997 wurde für die Vereinigten Staaten von Amerika die Zahl der Neuerkrankungen des NZK auf mehr als 28000 geschätzt, die der am Nierenzellkarzinom Verstorbenen auf 11300 (American Cancer Society 1997). Bezogen auf die Bundesrepublik Deutschland ist mit einer Neuerkrankungszahl von etwa 11000 pro Jahr zu rechnen (Fischer 1999).

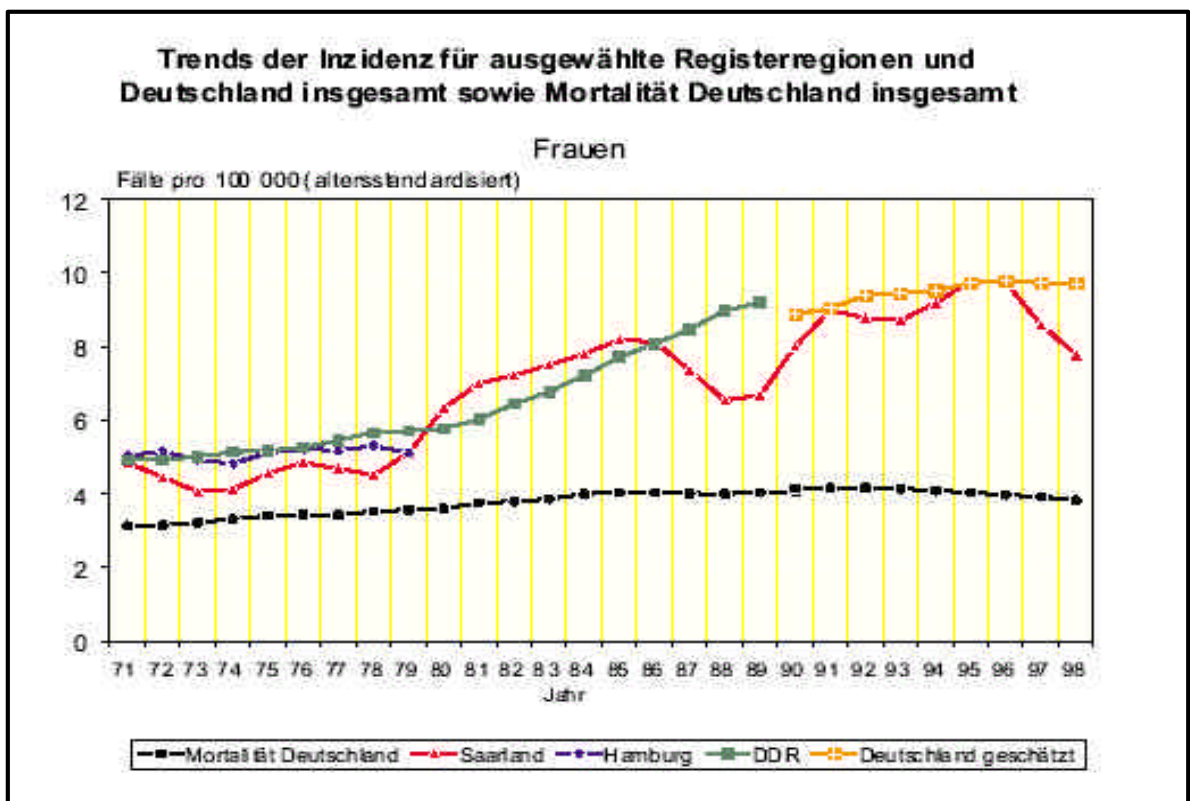


Abb.:1) Inzidenz und Mortalität des NZK für Frauen in Deutschland und für ausgewählte Regionen (Quelle: Robert-Koch-Institut)



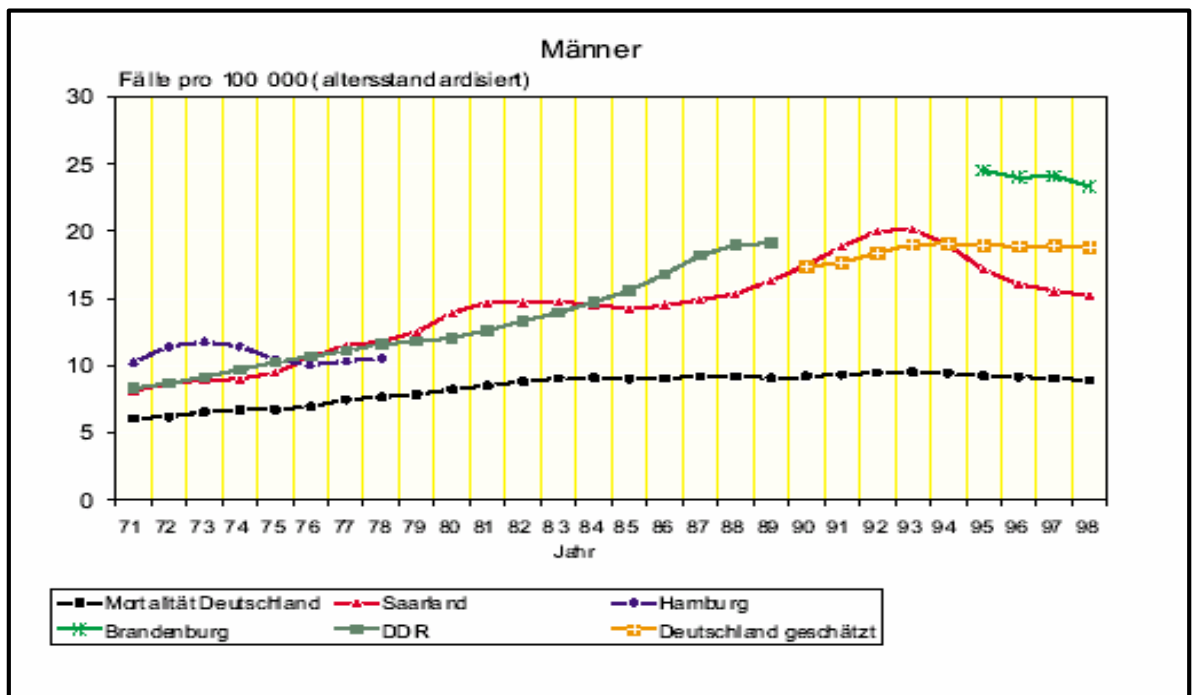


Abb.:2) Inzidenz und Mortalität des Nierenzellkarzinoms für Männer in Deutschland und für ausgewählte Regionen (Quelle: Robert-Koch-Institut)

In Abbildung 1 und 2 sind für die Bundesrepublik Deutschland, für die ehemalige DDR und ausgewählte Regionen der BRD die Inzidenz- und Mortalitätsraten aufgezeigt. Zeigt sich beim weiblichen Geschlecht eine Mortalitätsrate zwischen 3 und 4 Fällen pro 100 000 Einwohner, beläuft sich diese bei den Männer auf über 5 Fällen pro 100 000 Einwohnern, jeweils mit ähnlichem Kurvenverlauf. Bezüglich der Inzidenz ist bei beiden Geschlechtern ein Anstieg im Verlauf festzustellen, diese ist wiederum beim männlichen Geschlecht höher als bei den Frauen. Der Kurvenverlauf stellt sich auch hier bei beiden Geschlechtern ähnlich dar.

Das männliche Geschlecht wird 2 bis 3,5 mal häufiger betroffen als das weibliche (Graff 1997). Die 6. und 7. Lebensdekade ist mit der höchsten Frequenz des Nierenzellkarzinomes gekennzeichnet (Marshall et al. 1997). Betrachtet man die Häufigkeit des NZK, so ergibt sich ein Anteil von 82 % unter allen malignen soliden Raumforderungen der Niere (s.Abb.3) (Mickisch und Alken 1992).

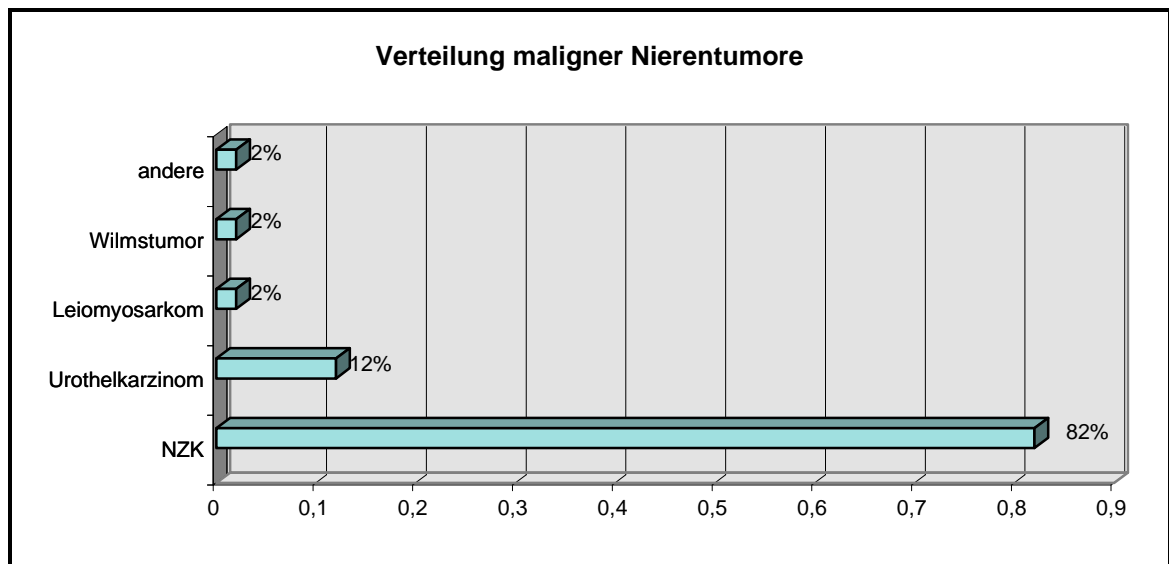


Abb.:3) Prozentuale Verteilung der malignen Nierentumore

Für das Nierenzellkarzinom ist die Ätiologie bisher weitgehend ungeklärt, das heißt es gibt nur in wenigen Fällen gesicherte Ursachen. Beim autosomal rezessiv vererbten von Hippel-Lindau-Syndrom zeigt sich unter anderem eine häufige Tumormanifestation in der Niere (Riede 1993). Des weiteren findet sich eine Häufung bei positiver Familienanamnese. Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz zeichnen sich ebenfalls durch ein höheres Erkrankungsrisiko bezüglich des NZK aus (Ishikawa und Kovacs 1993, Fischer 1999). Des weiteren wird eine Verbindung von Adipositas, Hypertonus, Diabetes mellitus, Nikotinkonsum, der regelmäßigen Einnahme von Analgetika und Amphetaminen und dem Genuss von rotem Fleisch mit der Entstehung der Nierenzellkarzinome diskutiert (Motzer et al. 1996, Heath et al. 1997, Godley und Ataga 2000, Oh et al. 2000, Gago-Dominguez et al. 2001, Moyad 2001 a und b, Mahabir et al. 2004). Yuan et al. (1998) konnten ein 35 % höheres Risiko für die Entstehung von NZK bei Rauchern nachweisen, sowie ein deutlich erhöhtes Risiko für starke Zigarrenraucher im Vergleich zu Zigarettensrauchern. Nur für Frauen zeigte sich bei Einnahme von Diuretika und antihypertensiven Medikamenten ein höheres Erkrankungsrisiko für NZK (Heath et al. 1997). Auch genetische Faktoren zeigen einen Einfluss auf die Entstehung von NZK (Linehan et al. 2003). So werden auf dem Chromosom 3 derzeit 3 Tumorsuppressorgene vermutet. Latif et al. (1993) gelang die Identifizierung und Charakterisierung eines Genes, dem von-Hippel-Lindau-Tumorsuppressorgen in 3p25-26. Bei etwa 70 % der klarzelligen Nierenzellkarzinome wurden Mutationen dieses Genes sowie die Inaktivierung durch Methylierung des Promotors beobachtet (Zbar 1995).

Ein Verlust im kurzem Arm des Chromosom 3 ist scheinbar mit der Entstehung der klarzelligen NZK assoziiert, dagegen zeigen Deletionen der Chromosomen 8, 9 und 14 sowie Zugewinne der Chromosomen 5 und 7 einen Zusammenhang mit der Tumorprogression (Zbar et al. 1988, Vandenberg et al. 1993, Kälble und Kovacs 1994, Kovasc 1994). Untersuchungen an den chromophilen (papillären) Nierenzellkarzinomen ergaben keine Veränderungen in 3p, aber zeigten auf den Chromosomen 7, 16, 17 und 20 Zugewinne und einen Verlust des Y-Chromosoms (Vandenberg et al. 1993, Kovasc 1994, Bostwick und Murphy 1998, van Brussel und Mickisch 1999). Eine Verschlechterung der Prognose bei den NZK fand sich insbesondere bei Verlusten oder Deletionen am Chromosom 14 (Beroud et al. 1996, Herbers et al. 1997). Die Hypothese zur Entstehung der verschiedenen Nierentumortypen wird in Abbildung 4 als Übersicht dargestellt.

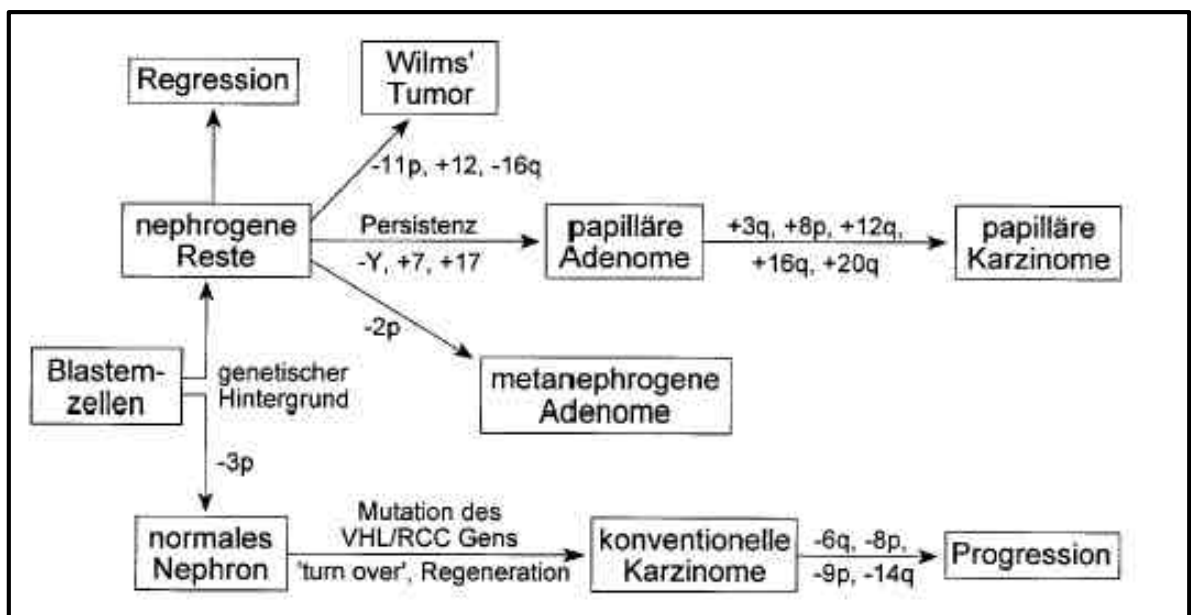


Abb.:4) Darstellung der Hypothese zur Entstehung der verschiedenen Nierentumortypen (Kovacs 1999)

## 2.2. Diagnostik und Therapie

Gehörte in früheren Jahren die klassische Symptomentrias Hämaturie, Flankenschmerz und Flankentumor zum klinischen Erscheinungsbild, hat sich dieses Bild in den letzten Jahren deutlich gewandelt. Da die Ultraschalldiagnostik eine zunehmende Verbreitung fand, konnte eine Zunahme der zufällig entdeckten Nierentumore festgestellt werden (Vallancien et al. 1990), wozu in der Mehrzahl kleine Tumoren zählen. Neben der Sonographie (s.Abb.5), welche mit zu den ersten Untersuchungen zählt, gehört selbstverständlich auch die Erhebung der Anamnese, die klinische und laborchemische Untersuchung zur Befunderhebung bei bestehendem Verdacht auf eine Raumforderung der Nieren. Der Vorteil der Ultraschalldiagnostik liegt zum Einen in der beliebig durchführbaren Wiederholung der Untersuchung, ohne Nebenwirkungen für den Patienten. Zum Anderen zeichnet sie sich, in Abhängigkeit vom Untersucher, durch eine hohe Sensitivität aus. Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie sowie der EAU empfehlen präoperativ zur Beurteilung des Tumors ein CT oder MRT des Abdomens, sowie eine konventionelle Röntgenthoraxaufnahme (Mickisch et al. 2001, Interdisziplinäre Leitlinien der DKG und der DGU 2002, Schmitz-Dräger und Ebert 2002).

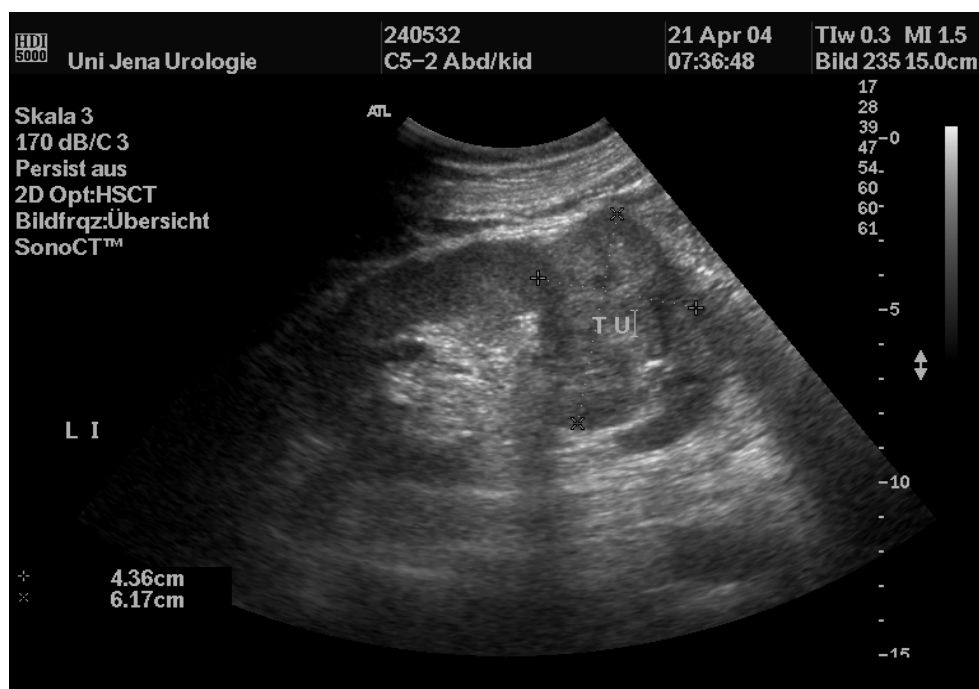


Abb.:5) Sonographiebild eines Nierentumors am unteren Pol einer linken Niere

Betrachtet man die therapeutischen Möglichkeiten beim Nierenzellkarzinom, zeigen sich in Bezug auf die Ausbreitung des Tumorgeschehens unterschiedliche Konzepte. Die Indikation zur von Robson 1969 beschriebenen radikalen Tumornephrektomie hat sich in den letzten Jahren verändert (Robson et al. 1969, Fischer 1999). Entsprechend der Größe und Ausdehnung des Primärtumors, sowie einem eventuell vorhandenen Befall der regionären Lymphknoten, der Ausbildung eines venösen Tumorzapfens unterschiedlicher Ausdehnung und einer zum Diagnosezeitpunkt vorhandenen Fernmetastasierung, gibt es unterschiedliche Therapieempfehlungen und Konzepte.

Als Standardtherapie gilt auch weiterhin die radikale Tumornephrektomie, weil nur ein radikales chirurgisches Vorgehen, bei fehlender Fernmetastasierung zum Diagnosezeitpunkt, einen kurativen Therapieansatz darstellt (Marshall et al. 1995, Godley and Stinchcombe 1999, Mickisch et al. 2001). Während bei großen und lokal fortgeschrittenen Tumoren in aller Regel die radikale Tumornephrektomie durchgeführt wird, zeigt sich insbesondere bei den kleinen Tumoren ein unterschiedliches Vorgehen bzw. gibt es verschiedene Vorschläge. In Arbeiten von Wunderlich et al. (1998) und Schlicher et al. (1999) konnte gezeigt werden, dass für Tumoren kleiner 20 mm im Durchmesser, die organerhaltende Tumorsektion sinnvoll scheint. Miller et al. (1999) zeigten in einer retrospektiven Studie, dass die nierenerhaltende Tumorsektion bis zu einem Durchmesser von 2,5 cm möglich ist, jedoch bei imperativer Indikation zur Organerhaltung die Resektion bis zu einem maximalen Tumordurchmesser bis 4 cm möglich ist (Miller et al. 1999). Zunehmend Verbreitung findet auch das laparoskopische Vorgehen, sowohl als laparoskopische Tumornephrektomie (Kurki et al. 2003, Wille et al. 2003), als auch in Form der organerhaltenden Tumorsektion (Rassweiler et al. 2000, Wille et al. 2003).

Die Tumornephrektomie beim primär metastasierten NZK sollte in Abhängigkeit vom weiteren therapeutischen Vorgehen erfolgen, wobei festgehalten werden muss, dass alle Therapiekonzepte beim filialiserten Nierenzellkarzinom in der Mehrzahl der Fälle palliativen Charakter haben. Die hämatogene Metastasierung zeigt bezogen auf die Organsysteme nachfolgende prozentuale Verteilung: Lunge 50-60 %, Leber 30-40 %, Skelettsystem 30-40 %, ZNS 5 %, ipsilaterale Nebenniere 4 % und Nebenniere der Gegenseite 1-3 %, eine Filialisierung in alle anderen Organen ist ebenfalls möglich (Schumacher 2000).

Ist eine Immunchemotherapie bei primär metastasiertem Tumorleiden angezeigt, sollte im Vorfeld die Tumornephrektomie erfolgen (Fischer 1999, Mickisch et al. 2001). Des weiteren ist die chirurgische Entfernung des Primärtumors bei gleichzeitiger Möglichkeit der operativen Sanierung der Fernmetastasen angezeigt (Mickisch 2001). Außerdem sollte bei klinischer Symptomatik des Primärtumors, insbesondere bei persistierender Blutung, die Indikation zur Tumornephrektomie geprüft werden, obwohl in diesen Fällen auch an eine mögliche Embolisation gedacht werden sollte, da diese im Vergleich zum operativen Vorgehen mit einer geringeren Morbidität und Komplikationsrate einhergeht (Munro et al. 2003).

Mickisch et al. konnten bereits 1990 zeigen, dass aufgrund einer multidrug resistance der NZK die Chemotherapie eine uneffektive Therapieoption darstellt. Jedoch versprechen immunchemotherapeutische Therapieansätze beim metastasierten Nierenzellkarzinom einen wirksamen Ansatz und zeigen objektive Tumorrückbildungen (Atzpodien et al. 1999). Hauptsächlich eingesetzte Immuntherapeutika im Therapiemanagement sind Interleukin-2 und Interferon- $\alpha$ . (Godley und Ataga 2000). Die orale Gabe von 13-cis Retinsäure in Kombination mit Immunchemotherapeutika erscheint vielversprechend, ebenso zeigen sich erfolgsversprechende Therapieansätze bei Kombination von Interleukin-2, Interferon- $\alpha$  und 5-Fluorouracil, sowie teilweise mit Vinblastin (Atzpodien et al. 1999). Festzuhalten bleibt aber, dass bei derzeit fehlenden kurativen Therapiemöglichkeiten des metastasierten NZK, mit den derzeitigen Behandlungsstrategien in erster Linie eine Lebensverlängerung bei akzeptabler Lebensqualität anzustreben ist (Atzpodien et al. 1999).

Strahlentherapeutische Behandlungen sind im Rahmen einer Radiatio von Knochenmetastasen zur Schmerzlinderung indiziert (Huguenin 1998).

### 2.3. Prognose des Nierenzellkarzinoms

Wie bei allen Malignomen wird auch beim Nierenzellkarzinom die Prognose vom Tumorstadium bzw. der Filialisierung bestimmt. Entscheidende Unterschiede bezüglich der Prognoseabschätzung zeigen sich zwischen nichtmetastasiertem und metastasiertem NZK.

Die 5-Jahresüberlebensraten beim filialisierten Nierenzellkarzinom belaufen sich laut Literaturangaben auf unter 5 % (Atzpodien et al. 1999, Schumacher 2000). Dagegen finden sich beim nichtmetastasiertem NZK in Abhängigkeit von der Tumorausbreitung deutlich höhere 5-Jahres-Überlebensraten, in der Kategorie T1/T2 zwischen 80 und 85 %, in der Kategorie T3a 60 bis 65 %, in der Kategorie T3b/T3c zwischen 40 und 50 % und in der Kategorie T4 bei 5 bis 15 % (Hermanek und Schrott 1990, Schumacher 2000). Wunderlich (2001) konnte für Tumoren zwischen 2 und 3 cm eine sprunghafte Änderung des tumorbiologischen Verhaltens nachweisen, sowie eine deutliche Abnahme des Anteils gut differenzierter Tumoren, und damit eine Verschlechterung der Prognose. Dies beschreiben auch Hsu et al. (2004), die bei Tumoren bis 3 cm einen Anteil von 28 % mit einem Malignitätsgrad 3 und 4 nach Fuhrman darstellen konnten, was Ausdruck einer schlechten Prognose ist. Beide Arbeiten zeigen damit ein inhomogenes Verhalten von kleinen Tumoren (T1-Kategorie TNM-Klassifikation 1997).

Der Einfluss des histologischen Differenzierungsgrades als Prognosefaktor konnte durch Thoenes und Störkel 1991 nachgewiesen werden. Die verschiedenen Tumorcharakteristika wurden von Störkel in dem Prognose-Score nach Störkel zusammengefasst, dieser wurde 1990 entsprechend der Stadieneinteilung der UICC überarbeitet (Störkel et al. 1989, Störkel et al. 1990). Berücksichtigung finden dabei das Staging, die histologische Differenzierung nach Thoenes, der Zelltyp, das Wachsmuster und das Alter des Patienten.

### **3. Zielstellung**

Nierenzellkarzinome sind bezogen auf die Neuerkrankungsfälle aller malignen Erkrankungen nicht die am häufigsten auftretenden Karzinome, zeigen aber eine Zunahme der Inzidenz in den letzten Jahrzehnten (Hölzel und Altwein 1991, Ries et al 1997, Wunderlich et al. 1998, Mc Laughlin und Lipworth 2000). Der Einsatz von routinemäßigen Sonographieuntersuchungen, sowie die hohe Zahl von Computertomographien und Magnetresonanztomographien zeigt eine zunehmende Zahl von insbesondere kleinen Nierentumoren (Wunderlich et al. 2004). Laut einer Arbeit von Fischer (1999) zeigt sich in den letzten 15 Jahren eine deutliche Zunahme der Diagnostik der kleinen, auf das Organ begrenzten Tumore, mit gleichzeitiger Verringerung des Anteils von fortgeschrittenen beziehungsweise metastasierten NZK. In den letzten Jahrzehnten gab es mehrere Überarbeitungen der TNM-Klassifikation bezüglich des Tumordurchmessers in der Tumorkategorie T1 und T2. So wurde in der TNM-Klassifikation von 1987 festgelegt, dass Tumoren bis 2,5 cm Durchmesser der Tumorkategorie T1 zugeordnet werden, und die mit einem größeren Durchmesser als 2,5 cm (begrenzt auf die Niere) der Tumorkategorie T2 (Hermanek und Giedl 1989). Im Jahre 1997 gab es von der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) und dem American Joint Committee on Cancer (AJCC) eine Überarbeitung bezüglich des maximalen Tumordurchmesser (Sobin und Wittekind 1997, Beahrs et al. 1997). Die T1-Kategorie umfasste jetzt alle organbegrenzten Tumoren bis zu einem Durchmesser von 7 cm und die T2-Kategorie alle Befunde größer als 7 cm (organbegrenzt) (Hermanek et al. 1997). Zahlreiche Arbeiten der letzten Jahre zeigten ein inhomogenes Tumorverhalten der Malignome der T1-Kategorie und regten eine Diskussion bezüglich einer erneuten Überarbeitung der TNM-Klassifikation zur Differenzierung der T1- und T2-Kategorie an. So wurde in einer Arbeit von Zisman et al. (2001) ein cut-off-Wert bei 4,5 cm als Grenze zwischen der T1- und T2-Kategorie vorgeschlagen. Gofrit et al. (2001) fanden in ihrer Arbeit bei Patienten nach radikaler Tumornephrektomie eine bessere Prognose bei Tumoren mit einem Durchmesser kleiner 4 cm. Schon 1997 schlug eine Arbeitsgruppe der UICC und AJCC eine Unterteilung der T1-Kategorie in T1a (bis 4 cm) und T1b (4-7 cm) vor (Guinan et al. 1997).



Die vorliegende Arbeit soll anhand eigener Daten das unterschiedliche Verhalten von Nierenzellkarzinomen der T1- und T2-Kategorie, entsprechend der TNM-Klassifikation von 1997, aufzeigen, um eine Grenzgröße zwischen den T1- und T2-Nierenzellkarzinomen bzw. eine Unterteilung der T1-Kategorie zu definieren.

Dabei soll im Besonderen die Verhaltensweise der Tumoren bezüglich der Lymphknotenmetastasierung, der Fernmetastasierung, der Tumordifferenzierung, dem Zelltyp, der Wuchsform und der Multifokalität unter Berücksichtigung der Tumorgöße untersucht werden. Grundlage dafür bilden zum Einen Daten zum Operationszeitpunkt sowie Nachsorgedaten aus der Klinik für Urologie der FSU Jena und Sektionsdaten aus dem Institut für Pathologie der FSU Jena. Ziel soll das Aufzeigen eines inhomogenen Tumorverhaltens in der T1- und T2-Kategorie nach TNM-Klassifikation von 1997 bzw. 2002 in Hinblick auf eine Neudefinition sein.

## **4. Material und Methoden**

### **4.1. Patientenevaluierung und Auswertungskriterien**

In der vorliegenden Arbeit wurden Daten der Urologischen Klinik und Poliklinik der Friedrich-Schiller-Universität und Sektionsdaten des Institutes für Pathologie der FSU Jena ausgewertet.

Im ersten Teil wurden Tumordaten von 691 Patienten, welche zwischen Oktober 1992 und August 2001 an oben genannter Klinik operiert wurden, ausgewertet. Es erfolgte jeweils die Entfernung eines Nierentumors, entweder im Rahmen einer partiellen Nephrektomie oder einer radikalen Tumornephrektomie. Von den 691 Fällen wurden 437 Datensätze, in denen sich ein organbegrenzter Tumor fand, bezüglich der Fragestellung ausgewertet. Darunter befanden sich 197 weibliche Patienten (45,08 %) und 240 männliche (54,92 %). Das Durchschnittsalter aller Patienten betrug 61,64 Jahre, mit einem Median von 62,00. Für die Gruppe der männlichen Patienten belief sich das durchschnittliche Alter auf 60,46 Jahre, mit einem Median von 61,00. Bei den 197 weiblichen Operierten fand sich ein Durchschnittsalter von 63,08 Jahre mit einem Median von 63,00.

Im zweiten Teil erfolgte die Auswertung von Sektionsdaten des Institutes für Pathologie. Es wurden aus 17677 Sektionen, die im Zeitraum von September 1985 bis September 2001 durchgeführt wurden, 169 Datensätze, in denen sich im Sektionsbefund ein organbegrenzter Nierentumor fand, ausgewählt und entsprechend der Fragestellung ausgewertet. Darunter befanden sich 64 weibliche (37,87 %) und 105 männliche Obduzierte (62,13 %). Das Durchschnittsalter der gesamten Gruppe betrug 68,51 Jahre, bei einem Median von 69,00. Für die 105 männlichen Obduzierten fand sich ein Durchschnittsalter von 66,16 Jahren, mit einem Median von 67,00. Bei der Gruppe der weiblichen Obduzierten fand sich ein durchschnittliches Alter von 72,36 Jahren, bei einem Median von 75,00.

Alle Daten der beiden beschriebenen Patientengruppen wurden in gleicher Weise statistisch ausgewertet. Die Fälle wurden entsprechend ihres maximalen Tumordurchmesser in fünf Gruppen unterteilt:

Gruppe 1	Tumordurchmesser bis 20 mm
Gruppe 2	Tumordurchmesser 21 bis 30 mm
Gruppe 3	Tumordurchmesser 31 bis 40 mm
Gruppe 4	Tumordurchmesser 41 bis 70 mm
Gruppe 5	Tumordurchmesser größer 70 mm

und anhand ihrer Tumormerkmale ausgewertet.

Die statistische Auswertung erfolgte als deskriptive Statistik mit Microsoft Excel Version 7.0 und dem Statistikprogramm SPSS Version 11.0. Die Prüfung der Signifikanz erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test. Das Signifikanzniveau wurde mit  $p < 0,05$  festgelegt.

#### 4.2. Klassifikation des Nierenzellkarzinoms

##### 4.2.1. TNM-Klassifikation

Bis zum Jahre 2002 galt die fünfte Auflage der TNM-Klassifikation aus dem Jahre 1997 mit einem maximalen Tumordurchmesser in der T1-Kategorie von 7 cm (Sobin und Wittekind 1997). Nach Revision im Jahre 2002 durch die UICC wurde die T1-Kategorie in eine T1a- und eine T1b -Kategorie unterteilt (Wittekind 2002). Im Folgenden sollen die Veränderungen der Kategorien der TNM-Klassifikation ab der 4. Auflage von 1987 dargestellt werden.

**TNM-Klassifikation entsprechend der UICC von 1987, 4. Auflage** (Hermanek 1986, Moll et al. 1993)

##### **T-Kategorie**

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor 2,5 cm oder weniger im Durchmesser, begrenzt auf die Niere
T2	Tumor mit einem größten Durchmesser mehr als 2,5 cm, begrenzt auf die Niere
T3	Tumor breitet sich in größeren Venen aus oder infiltriert Nebenniere oder perirenales Gewebe, jedoch nicht jenseits der Gerota-Faszie

- T3a Tumor infiltriert Nebenniere oder perirenales Gewebe, jedoch nicht jenseits der Gerota-Faszie
- T3b Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in Nierenvene(n) oder Vena cava
- T4 Tumor infiltriert jenseits der Gerota-Faszie

#### **N-Kategorie**

- N0 keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1 solitäre Metastase kleiner 2 cm
- N2 solitäre Metastase 2 bis 5 cm oder multiple Metastasen kleiner 5 cm
- N3 Metastase(n) größer 5 cm

#### **M-Kategorie**

- MX Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
- M0 keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen

**TNM-Klassifikation entsprechend der UICC 1992, 4. Auflage, 2. Revision** (Hermanek et al. 1992)

#### **T-Kategorie**

- TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T1 Tumor 2,5 cm oder weniger im Durchmesser, begrenzt auf die Niere
- T2 Tumor mit einem größten Durchmesser mehr als 2,5 cm, begrenzt auf die Niere
- T3 Tumor breitet sich in größeren Venen aus oder infiltriert Nebenniere oder perirenales Gewebe, jedoch nicht jenseits der Gerota-Faszie
- T3a Tumor infiltriert Nebenniere oder perirenales Gewebe, jedoch nicht jenseits der Gerota-Faszie
- T3b Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in Nierenvene(n) oder Vena cava unterhalb des Zwerchfells
- T3c Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in Vena cava oberhalb des Zwerchfells
- T4 Tumor infiltriert jenseits der Gerota-Faszie

**N-Kategorie**

- N0 keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1 solitäre Metastase kleiner 2 cm
- N2 solitäre Metastase 2 bis 5 cm oder multiple Metastasen kleiner 5 cm
- N3 Metastase(n) größer 5 cm

**M-Kategorie**

- MX Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
- M0 keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen

**TNM-Klassifikation entsprechend der UICC und dem AJCC von 1997, 5. Auflage**  
(Guinan et al. 1997, Hermanek et al. 1997, Sobin und Wittekind 1997)

**T-Kategorie**

- TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T1 Tumor 7 cm oder weniger im Durchmesser, begrenzt auf die Niere
- T2 Tumor mit einem größten Durchmesser mehr als 7 cm, begrenzt auf die Niere
- T3 Tumor breitet sich in größeren Venen aus oder infiltriert Nebenniere oder perirenales Gewebe, jedoch nicht jenseits der Gerota-Faszie
- T3a Tumor infiltriert Nebenniere oder perirenales Gewebe, jedoch nicht jenseits der Gerota-Faszie
- T3b Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in Nierenvene(n) oder Vena cava unterhalb des Zwerchfells
- T3c Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in Vena cava oberhalb des Zwerchfells
- T4 Tumor infiltriert jenseits der Gerota-Faszie

**N-Kategorie**

- NX regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1 Metastase in solitärem Lymphknoten
- N2 Metastasen in mehr als einem Lymphknoten

### **M-Kategorie**

- MX Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
- M0 keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen

**TNM-Klassifikation entsprechend der UICC von 2002, 6. Auflage** (Wittekind et al. 2002)

### **T-Kategorie**

- TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0 Kein Anhalt für Primärtumor
- T1a Tumor bis 4 cm im größten Durchmesser, begrenzt auf die Niere
- T1b Tumor mit einem Durchmesser zwischen 4 und 7 cm, begrenzt auf die Niere
- T2 Tumor mehr als 7 cm im größten Durchmesser, begrenzt auf die Niere
- T3 Tumor breitet sich in größeren Venen aus oder infiltriert Nebenniere oder perirenales Gewebe, jedoch nicht jenseits der Gerota-Faszie
- T3a Tumor infiltriert Nebenniere oder perirenales Gewebe, jedoch nicht jenseits der Gerota-Faszie
- T3b Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in Nierenvene(n) oder Vena cava unterhalb des Zwerchfells
- T3c Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in Vena cava oberhalb des Zwerchfells
- T4 Tumor infiltriert über die Gerota-Faszie hinaus

### **N-Kategorie**

- NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1 Metastase in solitärem Lymphknoten
- N2 Metastasen in mehr als einem Lymphknoten

### **M-Kategorie**

- MX Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
- M1 Keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen

#### 4.2.2. Klassifikation nach Robson

Die oben angeführte TNM-Klassifikation findet nur im europäischen Raum Anwendung. Dagegen wird in den Vereinigten Staaten von Amerika die von Robson festgelegte Klassifikation aus dem Jahre 1969 genutzt (Robson et al. 1969, Moll et al. 1993).

Stadium I	Tumor auf Niere begrenzt
Stadium II	Tumorinfiltration in das perirenale Fettgewebe innerhalb der Gerota-Faszie
Stadium III A	Makroskopische Tumorausbreitung in die Vena renalis oder in die Vena cava inferior
Stadium III B	Tumorinfiltration in die Lymphknoten
Stadium III C	Tumorausbreitung in Venen und Lymphknoten (Stad. III A und Stad. III B)
Stadium IV A	Tumorausbreitung in die Nachbarorgane außer Nebenniere
Stadium IV B	Vorhandensein von Fernmetastasen

#### 4.2.3. Histopathologische Klassifikation nach Thoenes

Die histopathologische Klassifikation des Nierenzellkarzinoms erfolgt seit 1986 nach Thoenes et al. und nach einer Ergänzung von Störkel (Thoenes et al. 1986, Störkel 1993).

<u>Zelltypen</u>	Klarzelliger Typ (s.Abb.6)
	Chromophiler Typ mit eosinophiler und basophiler Variante
	Chromophober Typ (s. Abb.7)
	Spindelzell-Typ
	Bellini-Gang-Typ

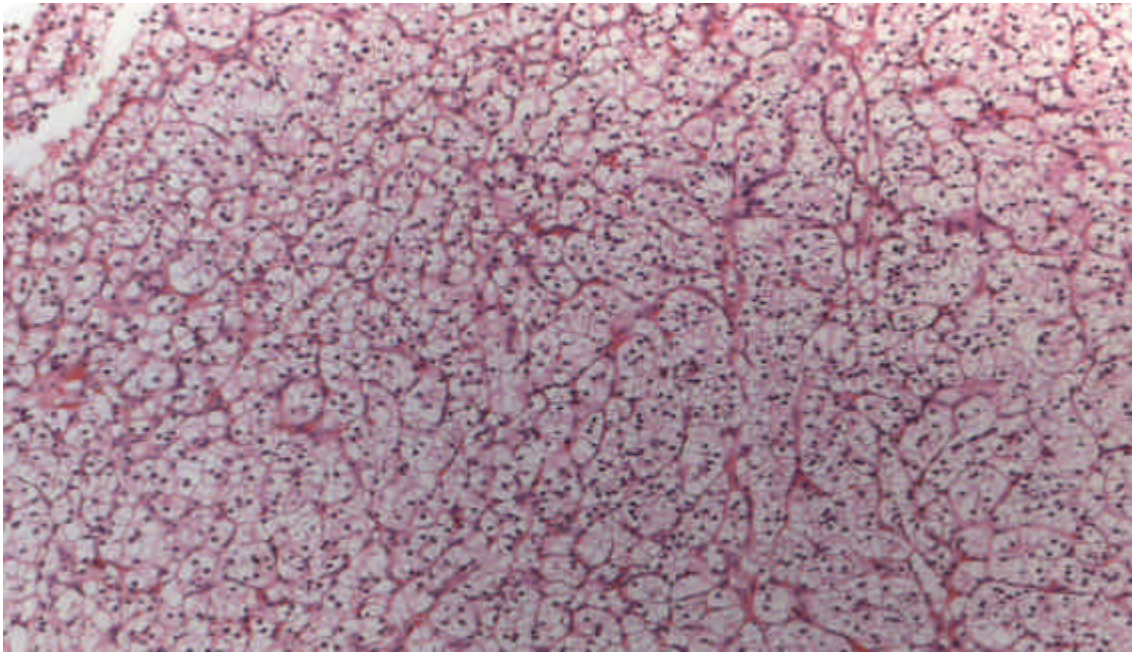


Abb.:6) histologisches Bild eines klarzelligen NZK

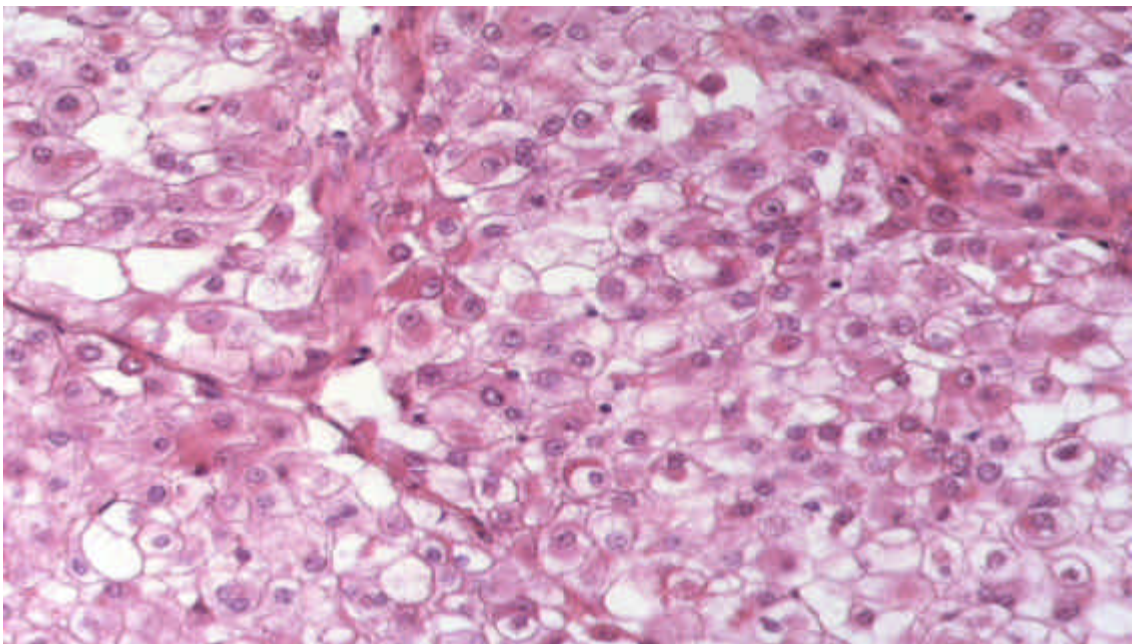


Abb.:7) histologisches Bild eines chromphoben NZK



<u>Wachstumsmuster</u>	solide/kompakt
	tubulopapillär
	zystisch

#### 4.2.4. Malignitätsgrad beim Nierenzellkarzinom

Der Malignitätsgrad der Nierenzellkarzinome beruht im Wesentlichen auf dem Vorschlag von Thoenes et al. (1986), und ist damit Grundlage der heute international üblichen Einteilung der WHO (Thoenes et al. 1986, Störkel 1993, Schmitz-Dräger und Ebert 2002)

GX	Präparat nicht beurteilbar
G0	keine zelluläre Anaplasie, keine Kernveränderungen
G1	Gut differenziert - geringe zelluläre Anaplasie; Zellkerne regelmäßig, runde und in der Größe normale Tubuluszellen; praktisch kein Nachweis von Mitosen; feine Verteilung des Chromatins mit gelegentlicher Kondensation bis zur Pyknose; Nukleolen wie bei normalen Tubuluszellen
G2	Mäßig differenziert - mäßige zelluläre Anaplasie; Kerne im Vergleich zu normalen Zellkernen vergrößert mit mäßigen Unterschieden in Größe und Form; gelegentlicher Nachweis von Mitosen; Verklumpung des Chromatins, Auftreten von ein oder zwei vergrößerten Nukleolen
G3	Schlecht differenziert - starke zelluläre Anaplasie; beträchtlich vergrößerte Kerne mit ausgeprägter Polymorphie und Hyperchromasie; Nachweis zahlreicher und teilweise auch atypischer Mitosen; grobscholliges Chromatin, häufiger Nachweis von vergrößerten, meist mehreren und irregulär verteilten Nukleolen im Kern, meist randständig

## **5. Ergebnisse**

### **5.1. Tumorstatistik zwischen Oktober 1992 und August 2001 (klinische Untersuchungsergebnisse)**

Ausgewertet wurden die Tumordaten von 691 Patienten, die zwischen Oktober 1992 und August 2001 in der Urologischen Klinik der Friedrich-Schiller-Universität an einem Nierentumor operiert wurden. In 437 Fällen (63,24 %) fand sich ein organbegrenzter Tumor, entsprechend einer Tumorkategorie T1 und T2, nach der Tumorklassifikation von 1997. Die Fälle wurden dann aufgrund ihrer Tumorgöße in 5 verschiedene Gruppen unterteilt. Der ersten Gruppe wurden Tumoren bis 20 mm Größe zugeordnet, der zweiten die mit einer Größe von 21 bis 30 mm, der dritten Gruppe die Tumorgöße von 31 bis 40 mm, in der vierten Gruppe wurden die Fälle mit einer Größe von 41 bis 70 mm zusammengeführt und alle Tumoren größer als 70 mm in der fünften Gruppe. Der jüngste erfasste Patient war 19 Jahre alt, der älteste 89 Jahre, somit ergibt sich ein mittleres Alter von 61,64 Jahren.

In der nachfolgenden Tabelle 1 ist die Verteilung der Patienten in den entsprechenden Tumorgruppen dargestellt. Die geringste Fallzahl findet sich in der Gruppe 1 (bis 20 mm), 9 Männer und 7 Frauen, in der Summe 16 Patienten. Das mittlere Alter beträgt 60,4 Jahre und die mittlere Tumorgöße 18,3 mm. In der zweiten Gruppe konnten 79 Fälle (40 Männer und 39 Frauen) mit einem mittleren Alter von 62,2 Jahren und einer mittleren Tumorgöße von 26,9 mm erfasst werden. Mit einem mittleren Alter von 61,5 Jahren und einer mittleren Tumorgöße von 36,0 mm wurden der dritten Tumorgruppe 83 Fälle (46 Männer und 37 Frauen) zugeordnet. Die zahlenmäßig größte Erfassung von Patienten erfolgte in der Gruppe vier, mit insgesamt 184 Patienten (101 Männer und 83 Frauen), einem mittleren Alter von 62,2 Jahren und einer mittleren Tumorgöße von 53,9 mm. Die Stärke der fünften Gruppe entspricht in etwa der zweiten Gruppe, mit einer Zahl von 75 Patienten. Hier findet sich eine Verteilung bezüglich des Geschlechtes von 44 zu 31 (männlich / weiblich). Das mittlere Alter beträgt 60,1 Jahre und die mittlere Tumorgöße 89,9 mm.

Als mittlere Nachbeobachtungszeit konnte eine Zeit von 28,63 Monaten errechnet werden.

Tab.:1 ) Verteilung innerhalb der Tumorgruppen nach Auswertung der Tumorstatistik

Gruppe	Tumorgröße mm	Patientenzahl	Geschlecht Männlich Weiblich	Alter Mittel Schwankung	Tumorgröße(mm) Mittel Schwankung
1	= 20	16	9 / 7	60,4 ± 8,47	18,3 14 – 20
2	21-30	79	40 / 39	62,2 ± 11,38	26,9 21 – 30
3	31-40	83	46 / 37	61,5 ± 10,32	36,0 31 – 40
4	41-70	184	101 / 83	62,2 ± 10,28	53,9 41 – 70
5	>70	75	44 / 31	60,1 ± 9,27	89,9 71 - 150

#### 5.1.1. Lymphknotenstatus, Grading ,Metastasenhäufigkeit und Tumorgröße

Lediglich acht Patienten (1,8%) zeigten zum Zeitpunkt der Operation Lymphknotenmetastasen, und zwar je 4 Fälle in den Gruppen 4 und 5. Bei Patienten mit Tumoren bis 40 mm Größe ließen sich keine Lymphknotenfiliae nachweisen.

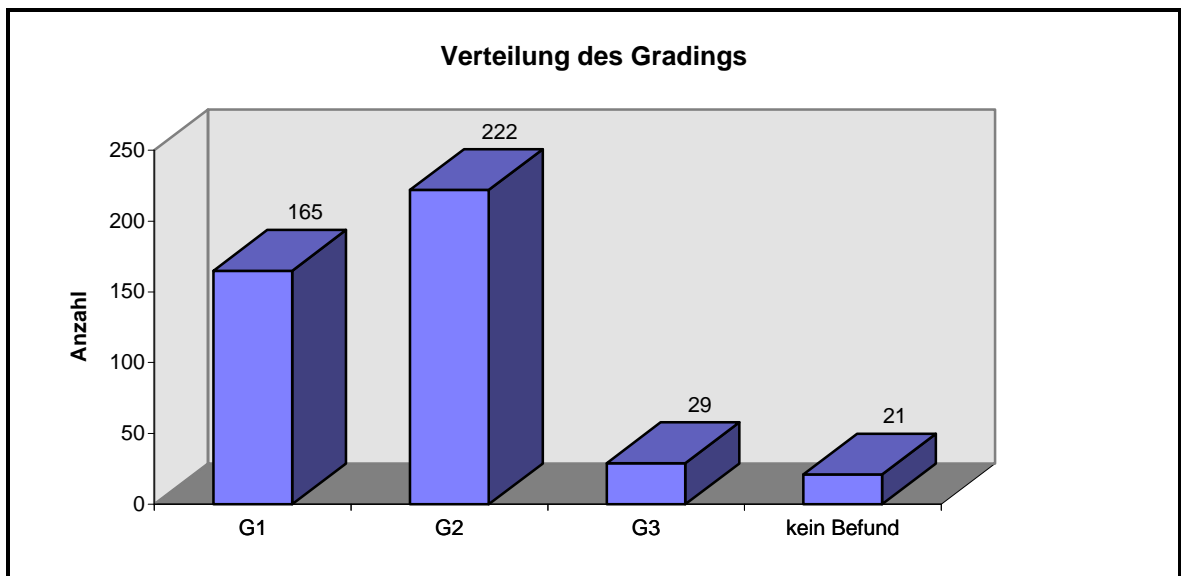


Abb.:8) Gesamtverteilung des Gradings in den ausgewerteten Tumorbankdaten

Bei Auswertung der Daten hinsichtlich des Gradings konnten insgesamt die Angaben von 416 Patienten ausgewertet werden, bei 21 Fällen waren keine Daten zum Grading des Nierenzellkarzinoms verfügbar. (s. Abb.8)

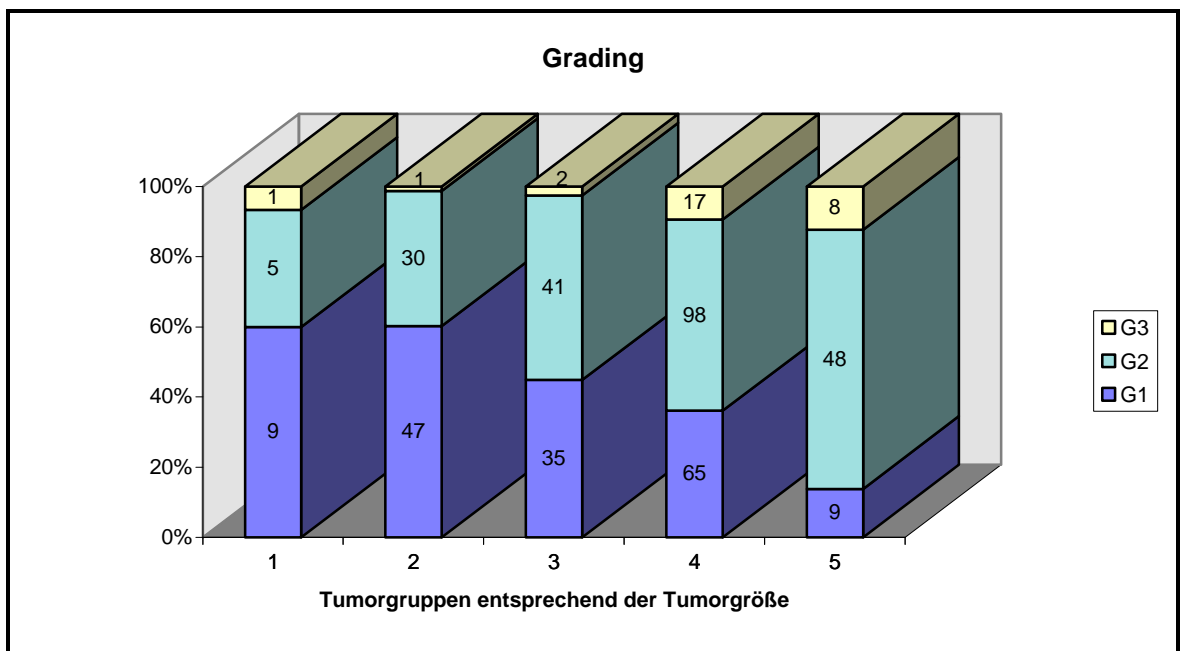


Abb.:9) Verteilung des Gradings in den einzelnen Tumorgruppen (nur 416 Patienten, da bei 21 Patienten kein Grading vorlag)

Bei der Verteilung des Gratings in den einzelnen Tumorgruppen, waren jeweils nur ein Patient mit einem Grading 3 in der Gruppe bis 20 mm TumorgroÙe und in der mit einer TumorgroÙe von 21 bis 30 mm nachweisbar. Es zeigte sich eine prozentuale Zunahme der G3 Befunde mit zunehmender TumorgroÙe (s. Abb.9), bei einer TumorgroÙe bis 20 mm 6,67 % (1 Patient), bei 21-30 mm 1,28 % (1 Patient), bei 31-40 mm 2,56 % (2 Patienten), bei 41-70 mm 9,44 % (17 Patienten) und bei NZK gröÙer 70 mm 12,31 % (8 Patienten) (prozentualer Anteil auf die jeweilige Tumorgruppe bezogen). Bei Betrachtung der Patienten mit einem Grading 2 stellte sich kontinuierlich eine zunehmende Anzahl an Fä llen bei gleichzeitig wachsender TumorgroÙe dar, in der Gruppe bis 20 mm Durchmesser 33,33 %, bei 21-30 mm 38,46 %, bei 31-40 mm 52,56 %, bei 41-70 mm 54,44 % und bei der TumorgroÙe über 70 mm 73,85 % (bezogen auf die jeweilige Tumorgruppe).

Im Gegenzug dazu ergab sich beim Grading 1 eine Abnahme der Fallzahl mit ansteigendem Tumordurchmesser, bei Nierenzellkarzinomen bis 20 mm betrug der Anteil 60 %, bei 21-30 mm 60,26 %, bei 31-40 mm 44,87 %, bei 41-70 mm 36,11 % und bei NZK über 70 mm 13,85 % (jeweils in Bezug auf die Tumorgruppe).

Eine signifikante Korrelation zwischen der TumorgroÙe der Nierenzellkarzinome und dem histologischen Grading zeigte sich bei einem Malignomdurchmesser von 30 und 40 mm ( $p < 0,001$ ). Bei dieser Betrachtung wurde aufgrund der geringen Zahl das histologische Grading 3 nicht mit berücksichtigt.

Fernmetastasen wurden in 57 Fä llen (13,04 %) im Zeitraum der Nachbeobachtung ermittelt, bei 380 Patienten konnte im Rahmen der Nachbeobachtung kein Auftreten von Filiae verzeichnet werden. Bezüglich der Organverteilung der Metastasen wurden folgende Lokalisationen ermittelt (s.Abb.10). Es zeigten sich insgesamt 71 Metastasenlokalisationen. Bei 50 Patienten (87,72 %) trat nur in einer Lokalisation eine Filialisierung auf, in 7 Fä llen (12,28 %) fand sich eine multiple Metastasierung.

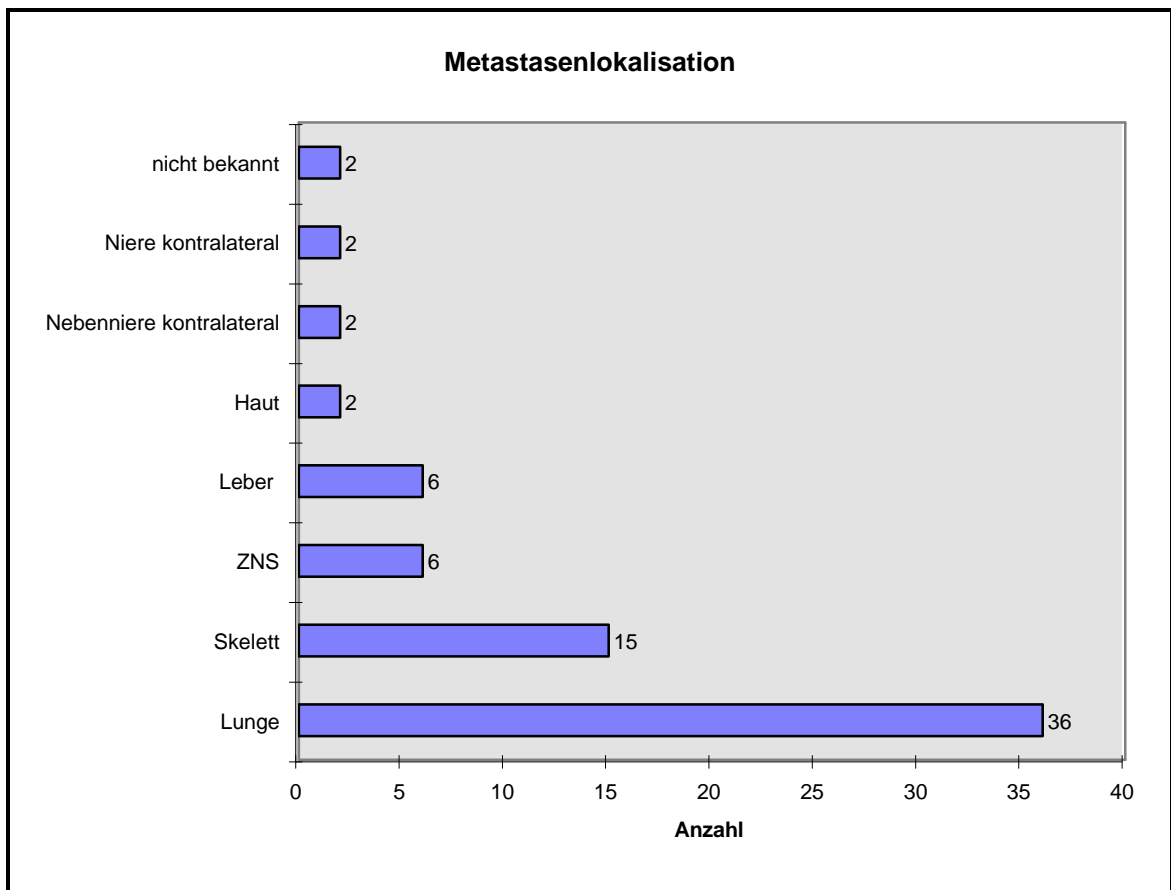


Abb.:10) Lokalisation und Absolutzahlen der Fernmetastasen der Nierenzellkarzinome aus der Tumorbank der Klinik für Urologie der FSU Jena

Am häufigsten zeigte sich eine pulmonale Filialisierung mit insgesamt 36 Fällen. Die zweithäufigste Lokalisation war das Skelettsystem mit 15 Patienten, gefolgt vom Zentralnervensystem und der Leber mit je 6 Befunden. Jeweils 2 Metastasierungen waren in den kontralateralen Nieren und Nebennieren und der Haut zu verzeichnen. In 2 Fällen war nach Aktenstudium eine Fernmetastasierung bekannt, aber die genaue Lokalisation war nicht zu eruieren. Bei 2 Patienten mit multipler Filialisierung zeigte sich jeweils auch der Befund eines Lokalrezidives.

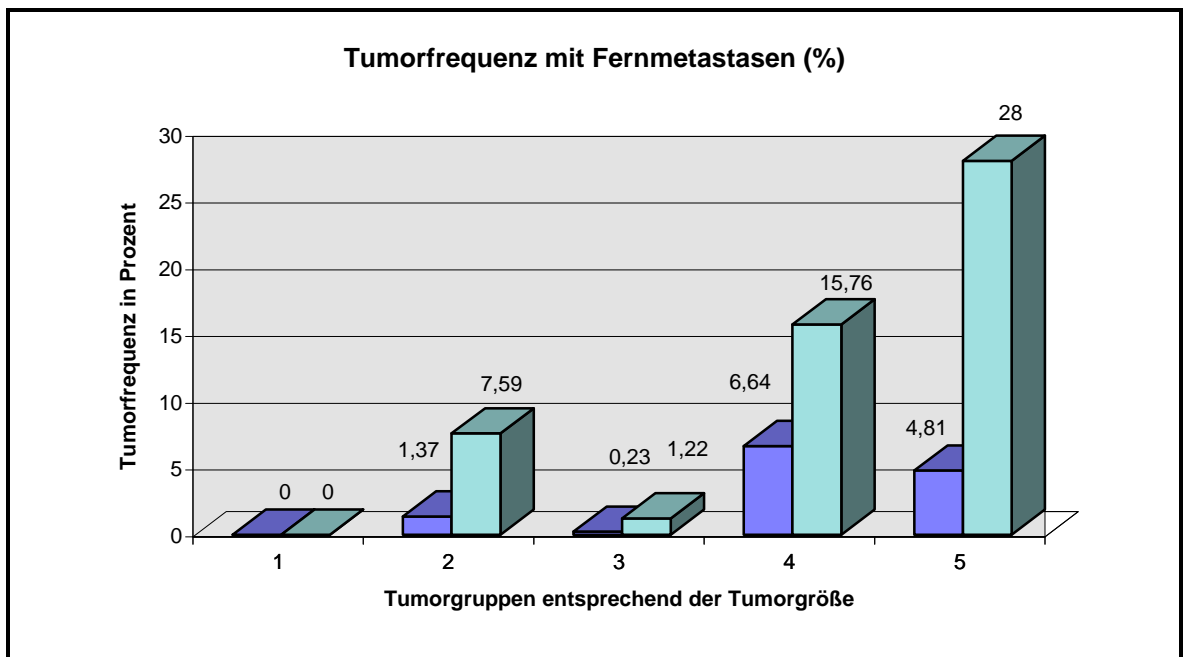


Abb.:11) Frequenz der Tumoren mit Fernmetastasen, blaue Balken bezogen auf die Gesamtanzahl (437), türkise Balken bezogen auf die Zahl der Nierenzellkarzinome mit Fernmetastasen (57)

In der Gruppe mit Nierentumoren bis 20 mm Größe zeigte sich kein Auftreten von Fernmetastasen. Bei einer Tumorgöße von 21 bis 30 mm waren in 6 Fällen Fernmetastasen zu verzeichnen. Lediglich bei einem Tumor der Gruppe 3 (31 bis 40 mm) waren im Zeitraum der Nachbeobachtung Metastasen aufgetreten. In den beiden nachfolgenden Tumorgruppen zeigte sich ein deutlicher Anstieg der Filialisierungshäufigkeit, in Gruppe 4 (41 bis 70 mm) in 29 Fällen und in der letzten Gruppe (Tumoren größer 70 mm) in 21 Fällen. Die prozentualen Verteilungen sind in dem oben beigefügten Diagramm (s. Abb.11) ersichtlich.

Hinsichtlich einer Korrelation zwischen der Tumorgöße und dem Auftreten von Fernmetastasen konnte bei einer Tumorgöße von 20 mm kein signifikanter Zusammenhang ermittelt werden ( $p=0,114$ ). Bei einem Tumordurchmesser von 30 mm ergab sich ein signifikanter Zusammenhang ( $p=0,028$ ). Die höchste Signifikanz fand sich bei einem Tumordurchmesser von 40 mm ( $p<0,001$ ), das heißt, dass eine Fernmetastasierung ab einer maximalen Tumorgöße von 40 mm signifikant häufiger in Erscheinung trat.

### 5.1.2. Metastasen und Grading

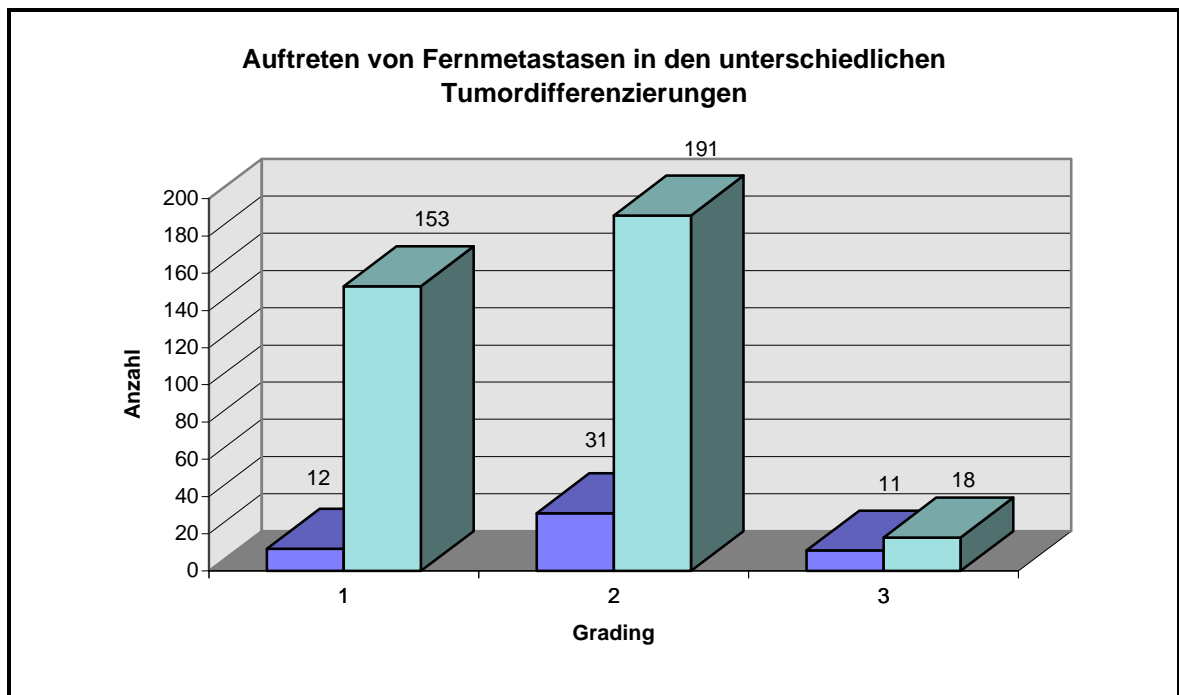


Abb.:12) Anzahl der Nierenzellkarzinome mit (blaue Balken) und ohne (türkise Balken) Fernmetastasen in den Tumordifferenzierungen G1, G2 und G3 ( bei 21 der 437 Patienten lag kein Grading vor)

Bei der Zuordnung der Häufigkeit der Filialisierung bei den einzelnen Tumordifferenzierungen zeigte sich bei positivem Metastasenbefund eine stetige Zunahme der Metastasierung mit Verschlechterung des Gradings (s. Abb.12). Während bei gut differenzierten Tumoren in 12 Fällen (entspricht 7,27 %) Fernmetastasen auftraten, waren es bei mäßig differenzierten Malignomen 31 Fälle (entspricht 13,96 %) und bei G 3-Tumoren 11 Patienten (entspricht 37,93 %). Bezüglich des Auftretens von Fernmetastasen und dem Grad der Tumordifferenzierung fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Grading 1 und 3, sowie auch zwischen Grading 2 und 3 ( $p < 0,05$ ).



### 5.1.3. Zelltyp und Tumorgroße

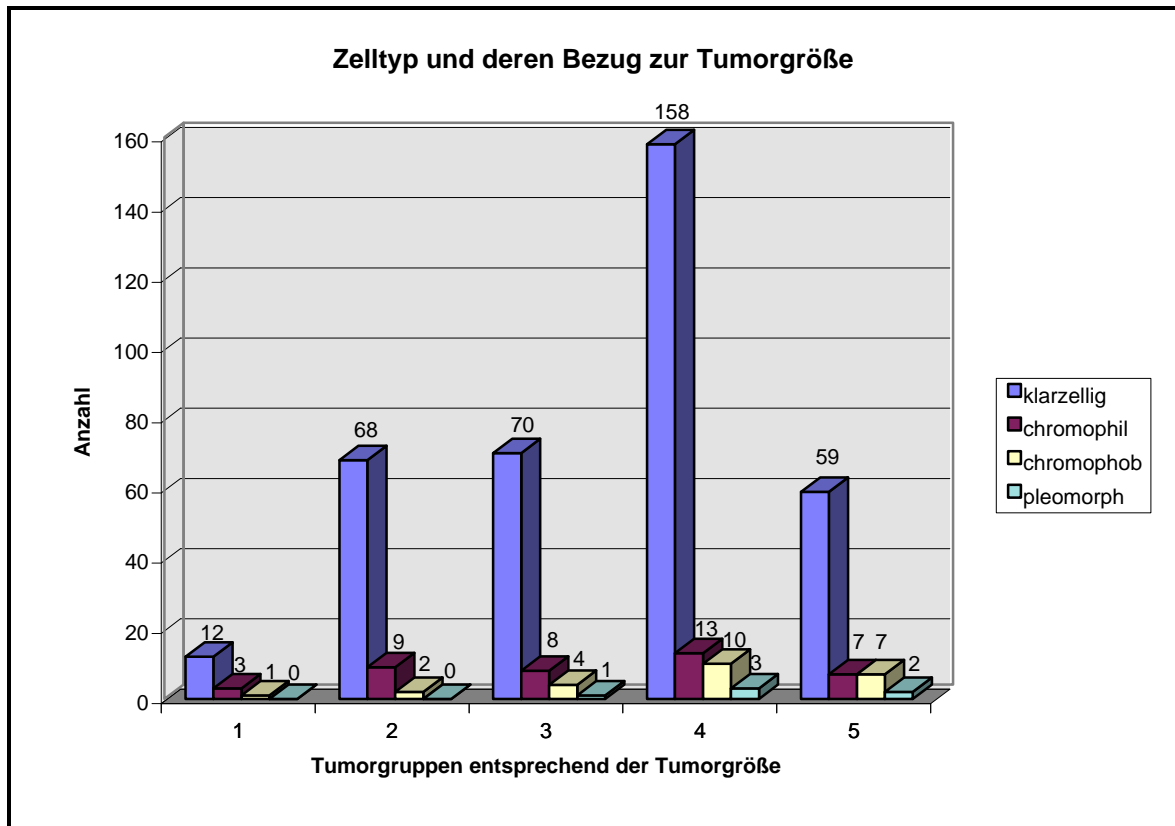


Abb.:13) Verteilung der verschiedenen Zelltypvarianten des NZK in den Tumorgruppen

Die Auswertung der Daten erfolgte auch hinsichtlich des Zelltyps der Nierenzellkarzinome. (s.Abb.13) Vier verschiedene Zelltypen (klarzellig, chromophil, chromophob und pleomorph) konnten festgestellt werden. Klarzellige Nierenzellkarzinome waren mit 367 Fällen (83,98 %) am häufigsten vertreten. Am zweithäufigsten konnten chromophile NZK mit 9,15 %, gefolgt von den chromophoben NZK mit 5,49 % festgestellt werden. Lediglich 6 Nierenzellkarzinome (1,37 %) hatten in der histologischen Aufarbeitung pleomorphe Zellveränderungen. Statistisch signifikante Korrelationen zwischen dem Durchmesser des Tumors und dem Zelltyp ließen sich nicht nachweisen.

#### 5.1.4. Zelltyp, Metastasen und Grading

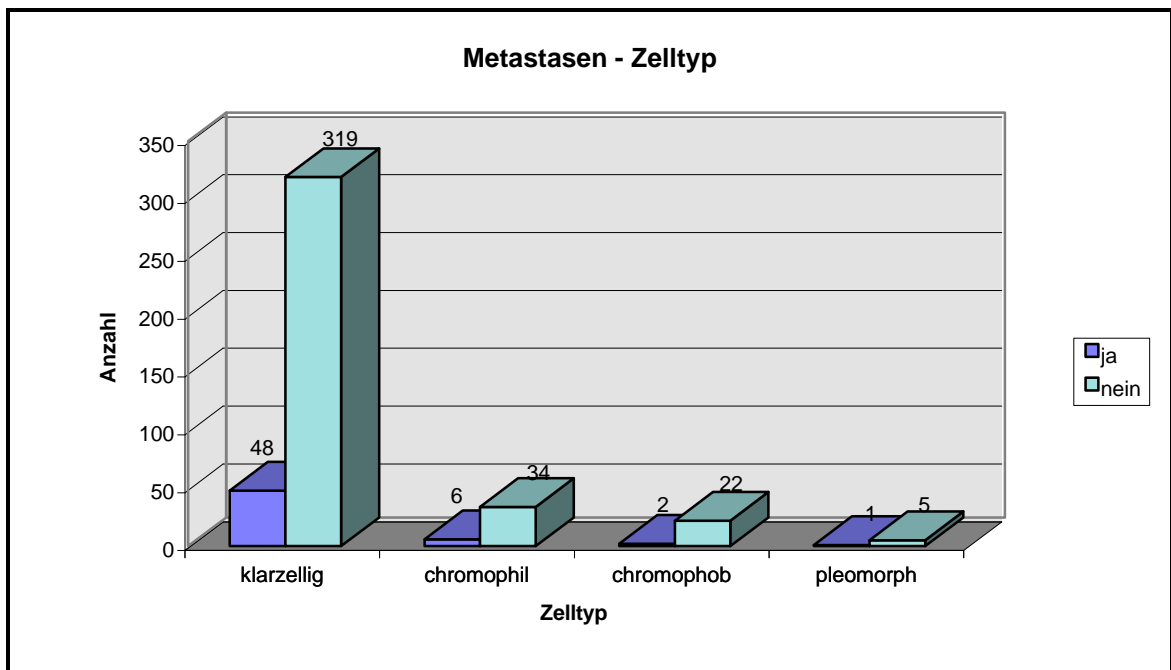


Abb.:14) Häufigkeiten des Auftretens von Fernmetastasen bei den unterschiedlichen Zelltypen des Nierenzellkarzinoms

Bezüglich des Auftretens von Metastasen bei den einzelnen Zelltypvarianten konnten keine statistischen Zusammenhänge nachgewiesen werden. Wie in Abb. 14 ersichtlich, war der Anteil der filialisierten Tumoren prozentual beim pleomorphen Zelltyp am häufigsten (16,67 %), gefolgt von den chromophilen NZK mit einer Rate von 15 % metastasierten Tumoren und den klarzelligen Befunden mit einem Anteil von 13,08 %.

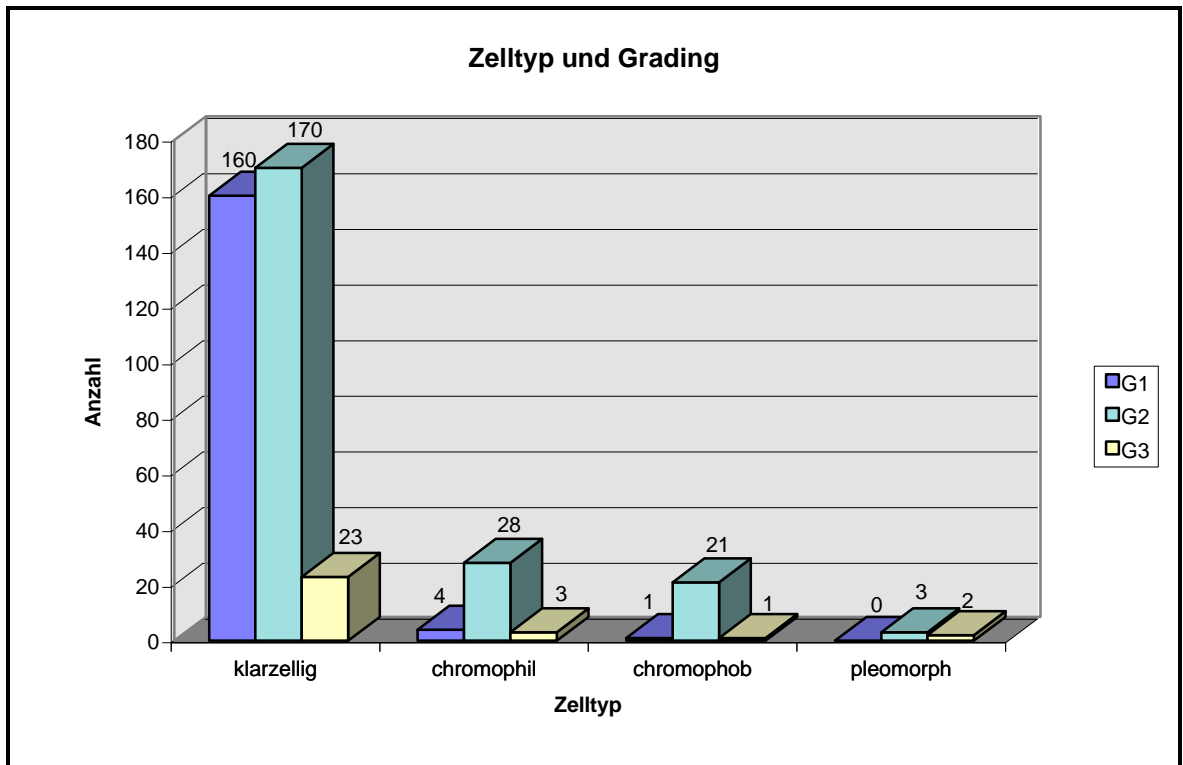


Abb.:15) Anteil der Tumordifferenzierungen bei den verschiedenen Zelltypen (bei 21 der 437 Patienten lag kein Grading vor)

Bei den am häufigsten aufgetretenen klarzelligen NZK lag der Anteil der G1- und G2-Tumoren deutlich über dem der G3-Tumoren. In den anderen Zelltypvarianten zeigten sich die G2-Malignome zahlenmäßig klar über dem Anteil der G1- und G3-Befunde (s.Abb.15). Die Grading 3 Nierenzellkarzinome nehmen insgesamt die kleinste Tumorgruppe ein, sind aber hinsichtlich der Zelltypvariante mit 23 Fällen am häufigsten klarzellige NZK. Auffallend zeigten sich G1-Befunde (160 Fälle) fast ausschließlich bei den klarzelligen Tumoren. Bei den chromophilen Tumoren waren es 4 G1-Tumore, 28 G2- und 3 G3-Malignome. Chromophobe NZK stellen sich bezüglich des Gradings wie folgt dar, 1 x G1-Tumor, 21 x G2-Tumor und 1 x G3-Tumor. Pleomorphe Zelltypen waren nur bei G2- und G3-Tumoren nachweisbar (3 x G2 und 2 x G3).

### 5.1.5. Wuchsform und Tumorgroße

Tab. :2) Verteilung der verschiedenen Wuchsformen bei den unterschiedlichen Tumorgroßen

<div>Tumorgroße</div> <div>Wuchsform</div>	= 20 mm	21-30mm	31-40mm	41-70mm	> 70 mm	Gesamt
papillär	2	6	7	13	4	32
tubulär	1	7	7	15	8	38
azinär	5	18	22	55	14	114
solid	4	23	23	43	23	116
alveolär		2	1	4	2	9
trabekulär		9	7	10	8	34
nicht bekannt	4	14	16	44	16	94
Gesamt	16	79	83	184	75	437

In der Aufarbeitung der Daten hinsichtlich der Wuchsform in den von uns gewählten Tumorguppen (s.Tab.2) zeigten sich keine statistischen Zusammenhänge. In 94 Fällen war kein Befund bezüglich der Wuchsform zu eruieren. Die azinären und soliden Wuchsformen waren die zahlenmäßig am stärksten vertretenen Formen. Papilläre, trabekuläre und tubuläre Nierenzellkarzinome stellten sich bezüglich der Häufigkeit in der gleichen Größenordnung dar. Alveoläre Varianten traten nur sehr selten in Erscheinung.

### 5.1.6. Wuchsform und Metastasen

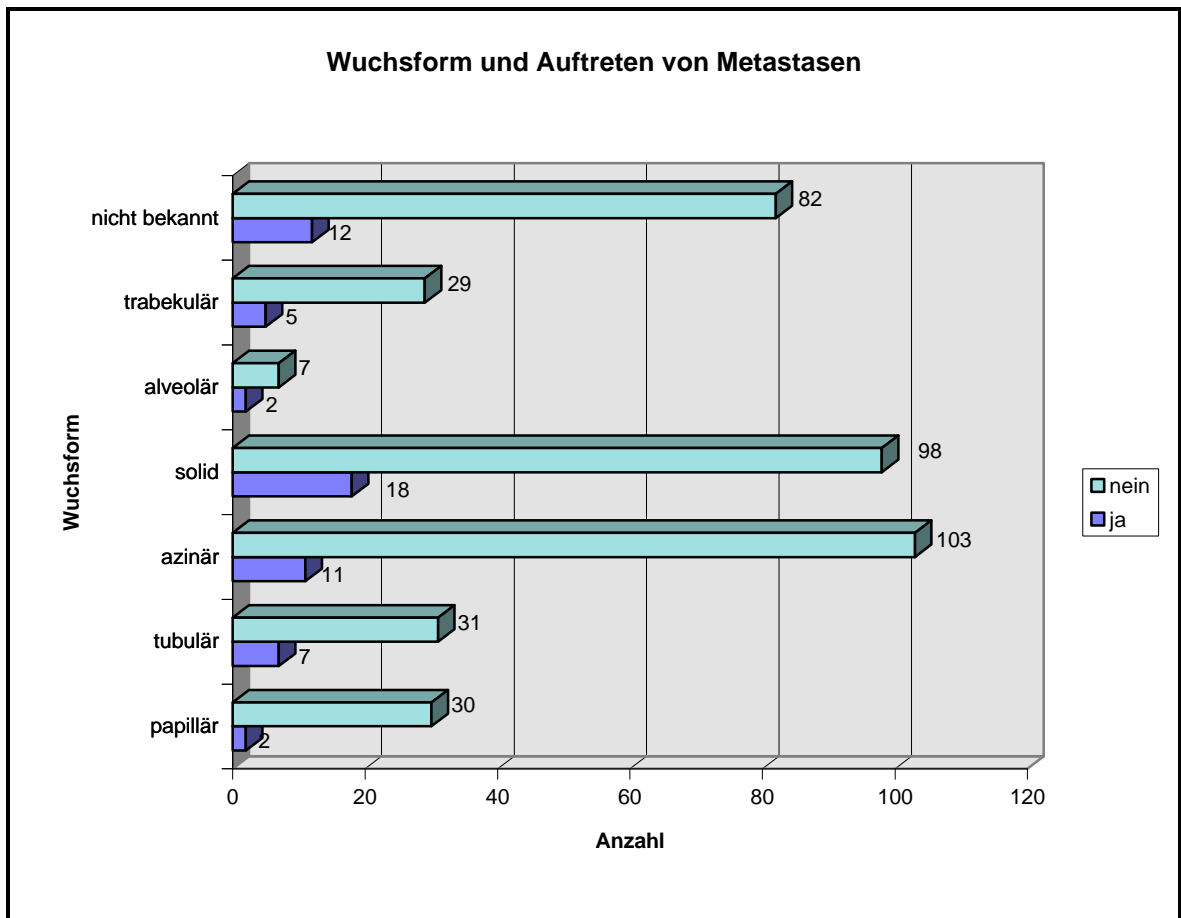


Abb.:16) Verteilung des Auftretens von Filiae bei den unterschiedlichen Wuchsformen des NZK

Das Auftreten von Fernmetastasen stellt sich in der oben dargestellten Abbildung 16 dar. Betrachtet man die jeweilige Wuchsformgruppe, findet sich bei den alveolären NZK der höchste Anteil von metastasierten Nierenzellkarzinomen (22,22 %). Unter den filialiserten Tumoren folgten dann bezogen auf die prozentuale Häufigkeit die tubulären NZK (18,42 %), die soliden Wuchsformen (15,52 %), die trabekulären Tumoren (14,71 %) und die azinären NZK (9,65 %). Die geringste Metastasierungsrate zeigte sich bei den papillären Nierenzellkarzinomen (6,25 %). Statistisch signifikante Zusammenhänge ließen sich hier jedoch nicht nachweisen.

### 5.1.7. Multifokalität, Tumorgroße, Metastasen und Grading

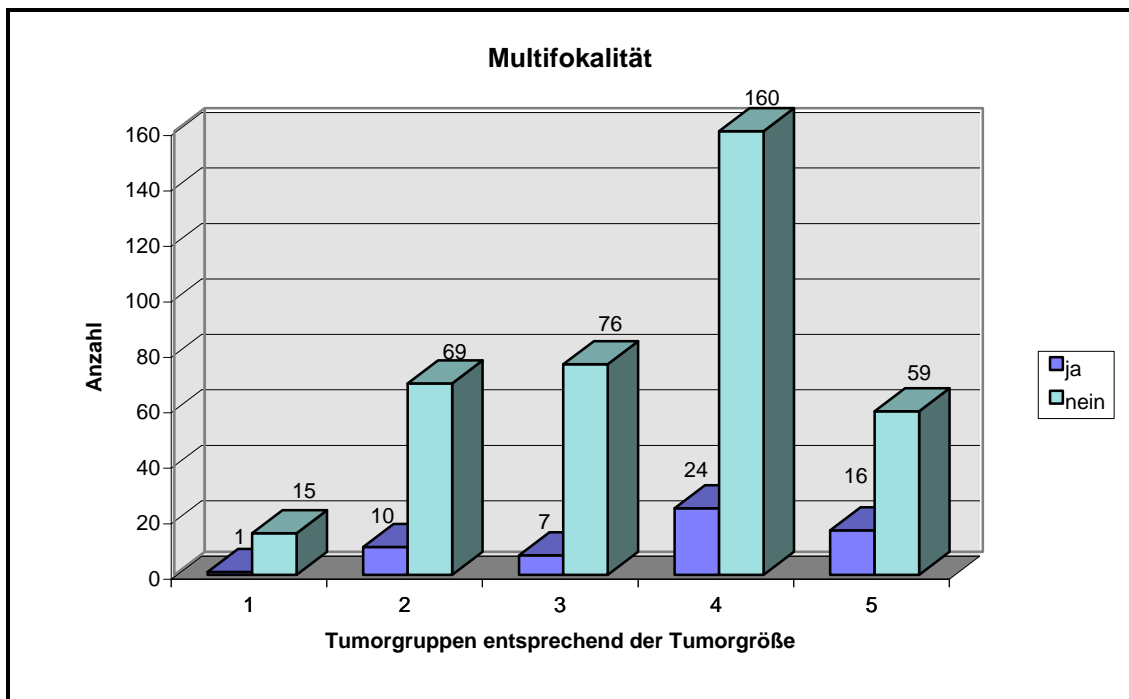


Abb.:17) Multifokalität bei den verschiedenen Tumorgroßen

Wie in Abb.17 dargestellt zeigt sich mit zunehmender Tumorgroße auch eine Erhöhung der Frequenz der Multifokalität, mit Ausnahme der Tumoren mit einer Größe zwischen 31 und 40 mm. Insgesamt wurde in 58 Fällen (13,27 %) eine Multifokalität nachgewiesen. In der Gruppe 1 (= 20 mm) betrug der Anteil der multifokalen Befunde 6,25 %, bei den Tumoren mit einer Größe von 21 bis 30 mm 12,66 %, in der dritten Tumorgruppe 8,43 %, bei den NZK von 41 bis 70 mm Tumordurchmesser 13,04 % und bei Malignomen mit einem Durchmesser größer 70 mm 21,33 % (prozentualer Anteil auf die jeweilige Tumorgruppe bezogen). Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Frequenz der Multifokalität und der Tumorgroße konnte anhand unserer Daten nicht nachgewiesen werden. So fand sich mittels des Chi-Quadrat-Testes bei einer Grenze, bezogen auf die Tumorgroße, von 20 mm ein  $p=0,399$ , bei 30 mm ein  $p=0,582$  und bei einer Grenze von 40 mm Tumordurchmesser ein  $p=0,107$ .

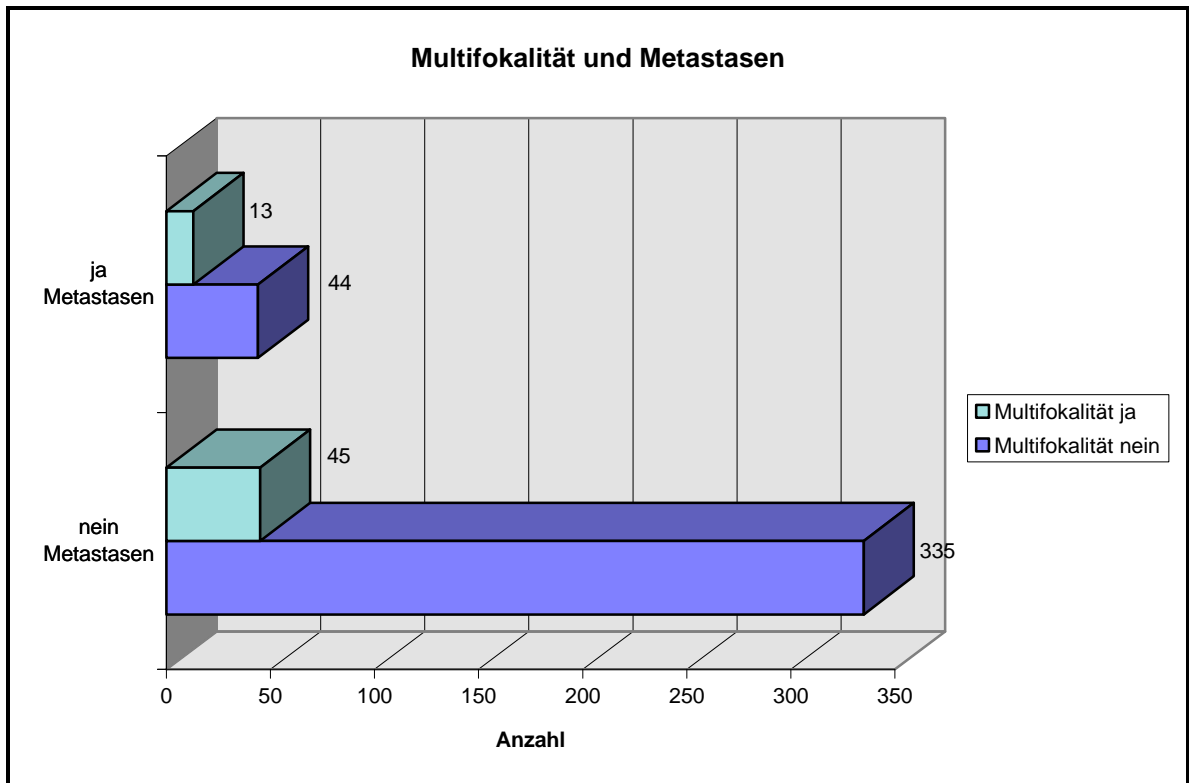


Abb.:18) Zusammenhang zwischen mit Multifokalität und der Filialisierungsrate bei den NZK unserer Tumorbank

Von den 58 multifokalen NZK zeigten im Rahmen unserer Datenauswertung lediglich 13 Fälle Fernmetastasen (s.Abb.18). Bei 45 Tumoren, welche multifokal auftraten, waren keine Metastasen aufgetreten. 44 der 57 filialisierten Nierenzellkarzinome traten nicht multifokal in Erscheinung. Zwischen Multifokalität und dem Auftreten von Fernmetastasen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang ( $p < 0,05$ ) dahingehend, dass multifokale NZK häufiger Fernmetastasen aufwiesen.

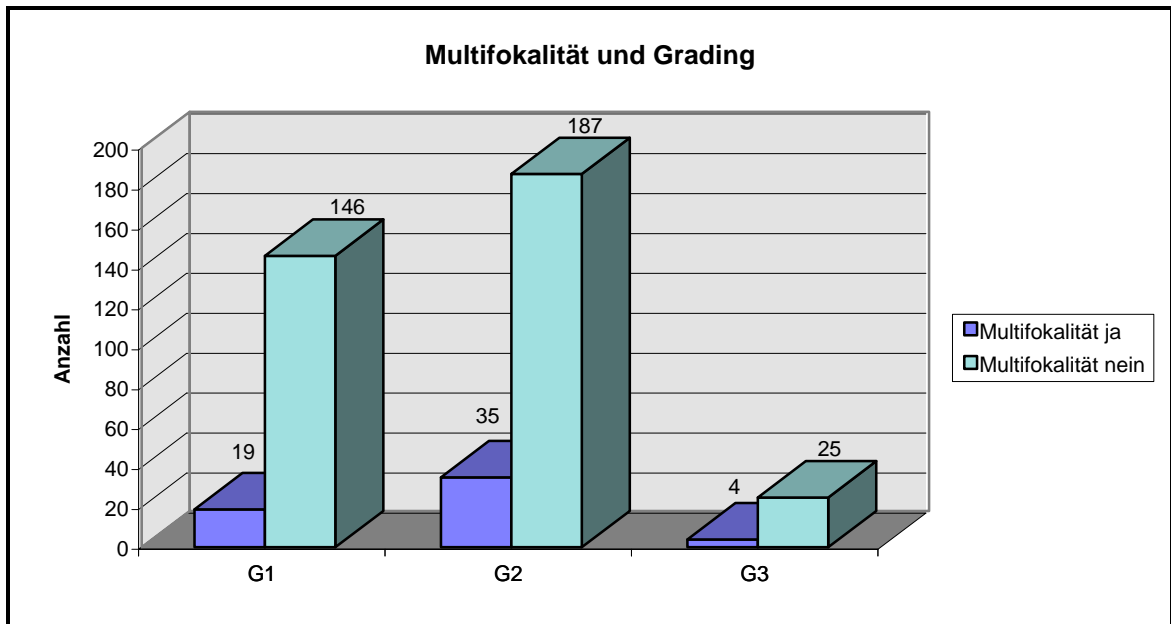


Abb.:19) Häufigkeit der Multifokalität bei den Tumordifferenzierungen G1, G2 und G3 (bei 21 der 437 Patienten lag kein Grading vor)

Die Verteilung der Multifokalität bei den unterschiedlichen Tumordifferenzierungen stellt sich weitgehend homogen dar. Der prozentuale Anteil der multifokalen Tumore beim Grading 1 beträgt 11,52 %, bezogen auf alle erfassten G1-Tumore. Bei den G2-NZK sind es 15,77 % multifokale Befunde und bei den G3-Malignomen beträgt der Anteil der multifokalen Nierenzellkarzinome 13,79 %, jeweils auch bezogen auf alle G2- und G3-Tumore (s.Abb.19). Ein statistisch signifikanter Zusammenhang ließ sich hierbei nicht darstellen.



#### 5.1.8. Todesursache

Bei unserer Auswertung konnten 52 Todesfälle festgestellt werden. 34 Patienten verstarben an nicht tumorbedingten Erkrankungen (s.Tab.3). In 22 Fällen war keine Todesursache eruierbar.

Tab.:3) Nichttumorbedingte Todesursachen

Todesursache	Anzahl
Gastrointestinale Blutung	1
Hepatozelluläres Karzinom	1
Multiorganversagen	4
akuter Myokardinfarkt	1
Prostata-Karzinom	2
Peritonitis	1
Apoplex	1
Pneumonie	1
unbekannt	22

Ein tumorbedingtes Ableben der Patienten war in 18 Fällen zu verzeichnen. In allen Fällen waren Metastasen in den verschiedensten Lokalisationen Todesursache. Bei Verteilung in die einzelnen von uns gewählten Tumorgruppen konnte folgendes dargestellt werden. Ein Tumor konnte der Gruppe 2 zugeordnet werden. Bei den Tumorgrößen kleiner 20 mm (Gruppe 1) und 31 bis 40 mm (Gruppe 3) war kein tumorbedingtes Ableben zu verzeichnen. Auf die Gruppe mit dem Tumordurchmesser 41 bis 70 mm fielen 10 Fälle und auf die Malignome größer 70 mm 7 Patienten. Im Durchschnitt verstarben die Patienten nach 23,17 Monaten (3 bis 60 Monate). In einem Fall zeigte sich der Befund einer Hufeisenniere mit einem Tumorbefall in beiden Anteilen (Durchmesser 9,1 cm und 6,0 cm). Die Verteilung der Filiae stellte sich wie folgt dar (s.Tab.4).

Tab.:4) Metastasenlokalisation bei tumorbedingtem Versterben

Lokalisation der Metastasen	Anzahl
Lunge	9
Skelett	3
multiple (ossär, hepatisch, pulmonal, ZNS)	5
Lokalrezidiv	1

## 5.2. Sektionsstatistik zwischen Januar 1985 und September 2001

Im zweiten Teil der Arbeit wurden die Sektionsdaten des Institutes für Pathologie der Friedrich-Schiller-Universität hinsichtlich der Tumorgroße und dem Tumorverhalten von Nierenzellkarzinomen ausgewertet. Insgesamt wurden in dem oben genannten Zeitraum 17677 Sektionen durchgeführt. Bezüglich der Frequenz in den einzelnen Jahren zeigte sich eine deutlich abnehmende Sektionsfrequenz ab dem Jahre 1991 (s. Abb.20).

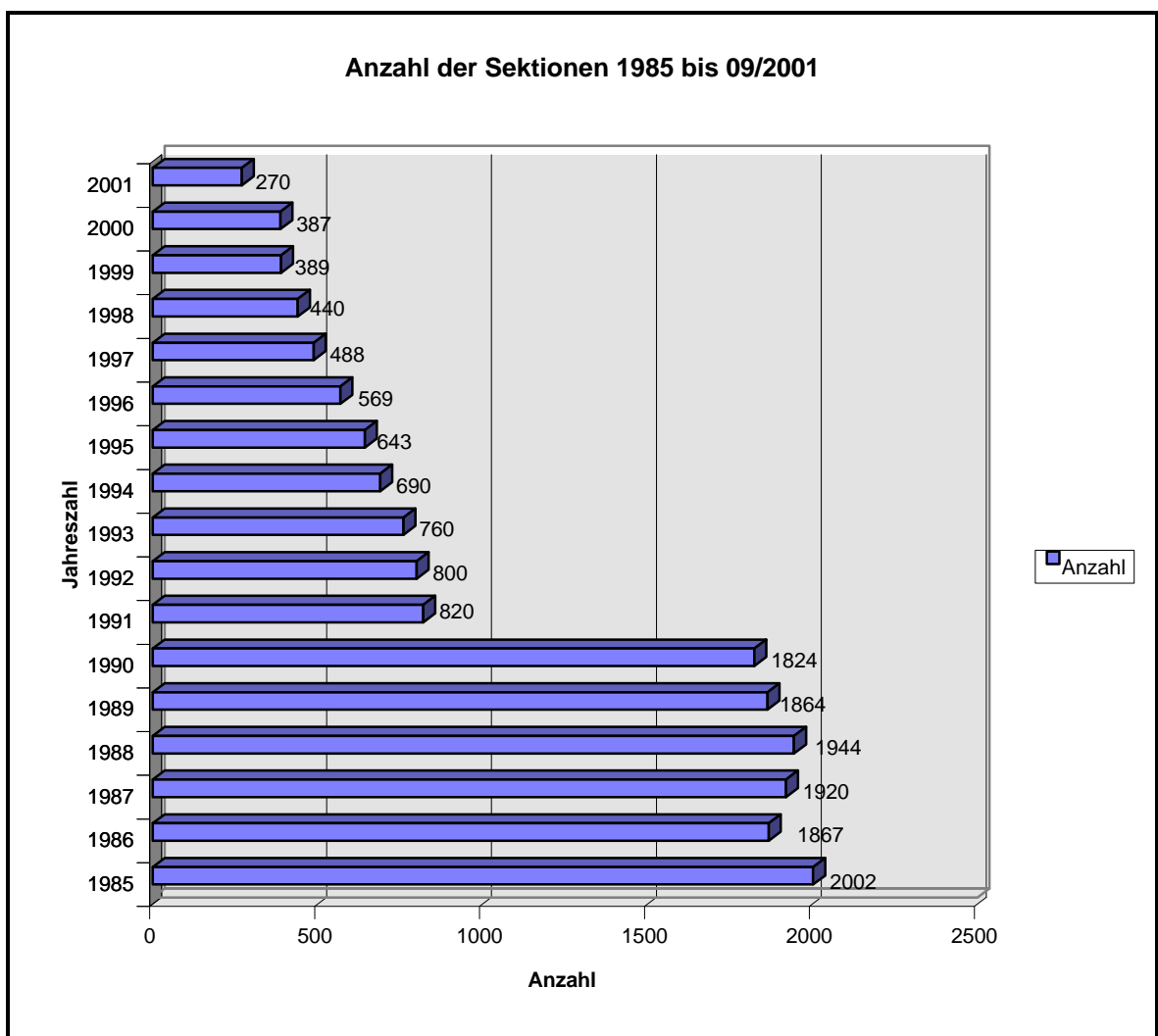


Abb.:20) Anzahl der Sektionen zwischen 1985 und September 2001 am Institut für Pathologie der FSU Jena

Bis zum Jahr 1990 zeigte sich eine Sektionsfrequenz zwischen 1824 und 2002 im ausgewerteten Zeitraum, während ab dem Jahre 1991 die Anzahl der Autopsien stetig sank. Waren es 1991 noch 820 Sektionen, konnten für das Jahr 2000 lediglich noch 387 ermittelt werden. Im Jahre 2001 wurden bis September (Ende des Auswertungszeitraumes) 270 Autopsien durchgeführt.

Für unsere Untersuchungen wurden die während der Sektionen diagnostizierten Nierenzellkarzinome der Tumorkategorien T1 und T2, entsprechend der TNM-Klassifikation von 1997, herausgefiltert. Unter den 17677 Autopsien fanden sich 169 organbegrenzte Nierenzellkarzinome, das entspricht einem Anteil von 0,96 %. Der Anteil der Männer betrug 105 (62,13 %), der der Frauen 64 (37,87 %).

Tab.:5) Verteilung der organbegrenzten NZK in den 5 Tumorgruppen

Gruppe	Tumorgroße mm	Patientenzahl	Geschlecht		Alter		Tumorgroße(mm)	
			Männlich	Weiblich	Mittel	Schwankung	Mittel	Schwankung
1	= 20	50	33/17		71,36 ± 11,27		15,72 ± 4,60	
2	21-30	34	20/14		66,68 ± 13,14		28,53 ± 2,55	
3	31-40	29	14/15		68,86 ± 11,53		38,28 ± 2,41	
4	41-70	36	24/12		67,67 ± 11,94		53,89 ± 7,38	
5	> 70	20	14/6		65,50 ± 14,01		90,75 ± 19,01	

Wie schon bei der Auswertung der Daten der Tumorbank wurden die Malignome entsprechend ihres größten Durchmessers in die von uns gewählten 5 Gruppen unterteilt (s.Tab.5). Den größten Anteil haben die Tumoren mit einem Durchmesser kleiner und gleich 20 mm (29,6 %). Mit 11,8 % (20 Fälle) ist die Zahl der Nierenzellkarzinome mit einer Tumorgroße größer als 70 mm am geringsten.

Das Durchschnittsalter aller ausgewerteten Sektionen betrug 68,51 Jahre mit einer Standardabweichung von 12,22. Im Mittel waren die Nierenzellkarzinome 38,18 mm groß mit einer Standardabweichung von 24,71.

### 5.2.1. Lymphknoten, Grading, Metastasen und Tumorgroße

Von den 169 ausgewerteten Autopsien mit nachgewiesenem Nierenzellkarzinom (bis Tumorkategorie T2 entsprechend TNM-Klassifikation von 1997) zeigten sich in 23 Fällen (13,6 %) Lymphknotenmetastasen. Bei 86,4 % (146 Fälle) waren keine Absiedlungen in den Lymphknoten zum Zeitpunkt der Sektion nachweisbar.

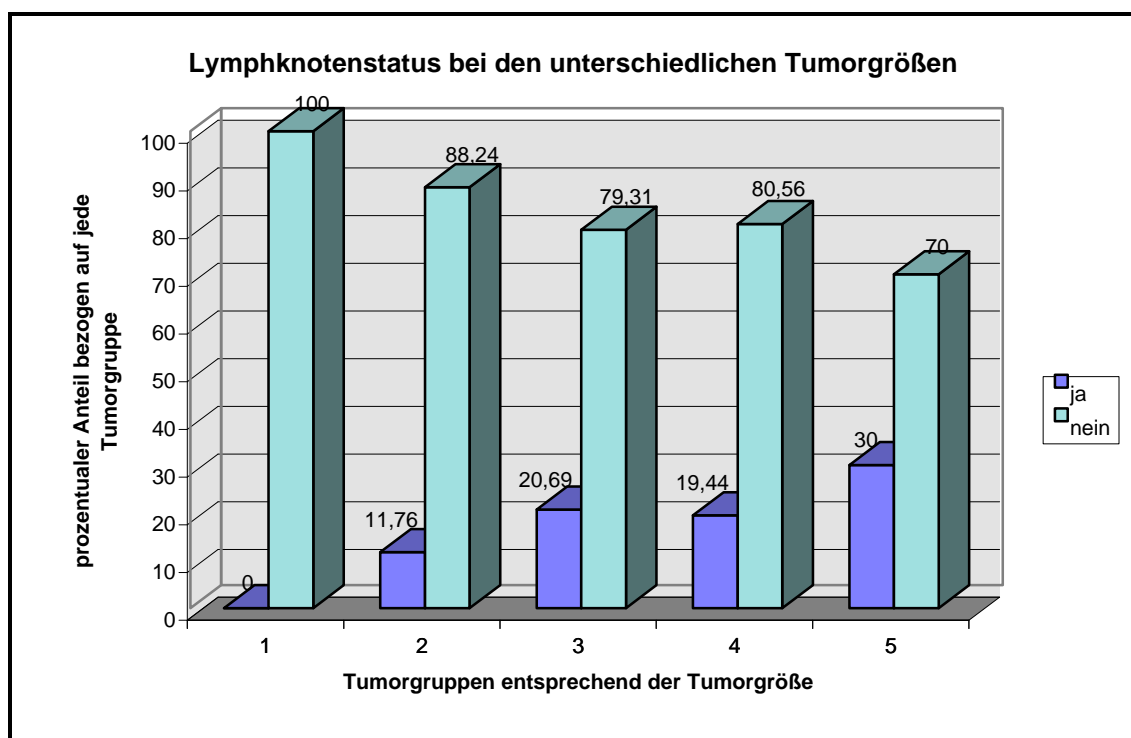


Abb.:21) Verteilung der Häufigkeit von Lymphknotenfiliae in den Tumorgruppen

In der Abbildung 21, bezüglich der Aufteilung der lymphknotenpositiven Nierentumoren, zeigt sich eine prozentuale Zunahme des Anteils dieser Tumore in Bezug zur Tumorgroße. Bei Malignomen mit einem Durchmesser bis 20 mm konnten zum Zeitpunkt der Autopsie keine Lymphknotenmetastasen diagnostiziert werden. Bei weiterer Zunahme des Tumordurchmessers nimmt der prozentuale Anteil der lymphknotenpositiven Befunde zu. Beläuft sich die Rate bei Tumoren mit einem Durchmesser zwischen 21 und 30 mm auf 11,76 % bezogen auf alle NZK dieser Gruppe, findet sich in Gruppe 3 ein Anteil von 20,69 %. In der Gruppe mit einem maximalen Tumordurchmesser von 41 bis 70 mm fanden sich 19,44 % positive Befunde, dies entspricht etwa dem Anteil in der Gruppe 3. Bei den Nierenzellkarzinomen größer als 70 mm zeigten sich bereits 30 % lymphknotenfilialisierte Malignome. Bezogen auf den maximalen Tumordurchmesser stellt sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen sowohl ab einer Tumorgroße von 20 mm ( $p=0,001$ ), bei 30 mm ( $p=0,001$ ) und bei einem Tumordurchmesser von 40 mm ( $p=0,01$ ) dar.

Bei der Auswertung der Daten hinsichtlich der Tumordifferenzierung konnte nur auf Material von 118 Sektionen zurückgegriffen werden, da bei 51 Fällen keine Angaben zum Grading eruierbar waren. Bei 44 Fällen zeigten sich gut differenzierte Malignome (G1), in 59 Autopsien mäßig differenzierte Tumore (G2) und lediglich in 15 Fällen waren schlecht differenzierte Befunde (G3) zu erheben. In Abb. 22 wird die Verteilung in den von uns gewählten Tumorgruppen ersichtlich.

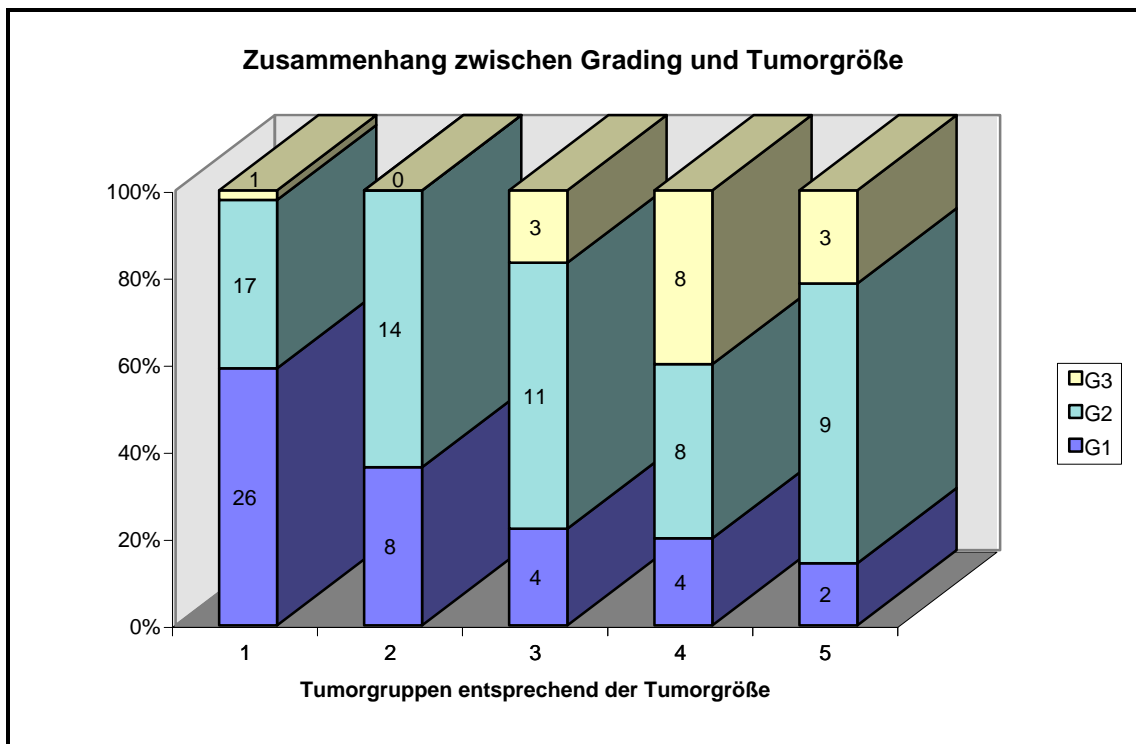


Abb.:22) Die Tumordifferenzierungen G1, G2 und G3 und die verschiedenen Tumordurchmesser in den Daten der Sektionsstatistik

Wie in Abbildung 22 dargestellt, zeigt sich mit zunehmender Tumorgröße eine Abnahme der gut differenzierte Malignome, während die mäßig und schlecht differenzierten Befunde mit größer werdendem Tumordurchmesser zahlenmäßig zunehmen. In der Häufigkeit des Auftretens von G1- und G3-Tumoren, findet sich bezogen auf den maximalen Tumordurchmesser ein signifikanter Unterschied bei 20 mm, 30 mm und 40 mm Tumorgöße (jeweils  $p < 0,001$ ). Vergleicht man die G2- und G3-Tumoren in Bezug auf den Tumordurchmesser ergibt sich nur für 30 mm ( $p = 0,001$ ) und 40 mm ( $p = 0,002$ ) ein signifikanter Unterschied, am stärksten ausgeprägt bei 30 mm. Bei einer Tumorgöße von 20 mm findet sich ein  $p = 0,074$  und damit kein statistisch signifikanter Zusammenhang. Betrachtet man die G1- und G2-NZK bezogen auf den maximalen Tumordurchmesser, zeigt sich bei 20 mm ( $p = 0,002$ ) und 30 mm ( $p = 0,01$ ) ein signifikanter Zusammenhang, welcher bei 20 mm stärker ausgeprägt ist. Bei einem Durchmesser von 40 mm ist keine signifikante Korrelation festzustellen ( $p = 0,067$ ).

Fernmetastasen konnten in 36 Sektionen (21,30 %) diagnostiziert werden, dabei fanden sich insgesamt 94 Filiae, bei zahlreichen multipel metastasierten NZK. Aus Abb. 23 wird die Verteilung hinsichtlich der Organlokalisation ersichtlich.

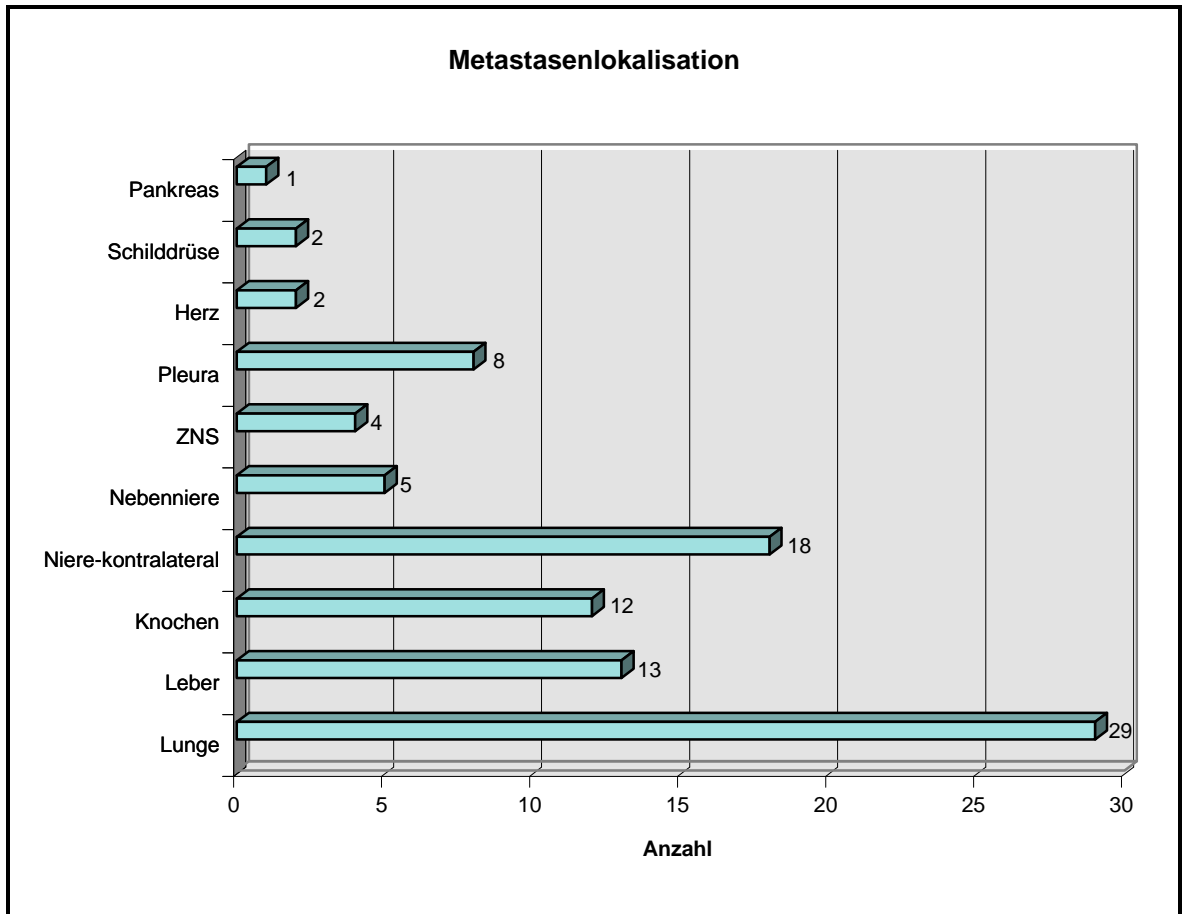


Abb.:23) Verteilung der Fernmetastasen auf die Organlokalisationen

Lungenmetastasen (29) waren am häufigsten vertreten, gefolgt von Absiedlungen in der kontralateralen Niere (18), Lebermetastasen (13) und Knochenfilialisierungen (12). Seltener traten Fernmetastasen in Pankreas, Schilddrüse und Herz in Erscheinung. In der folgenden Abbildung 24 wird die Verteilung der metastasierten Malignome bezogen auf die Tumorgöße dargestellt.



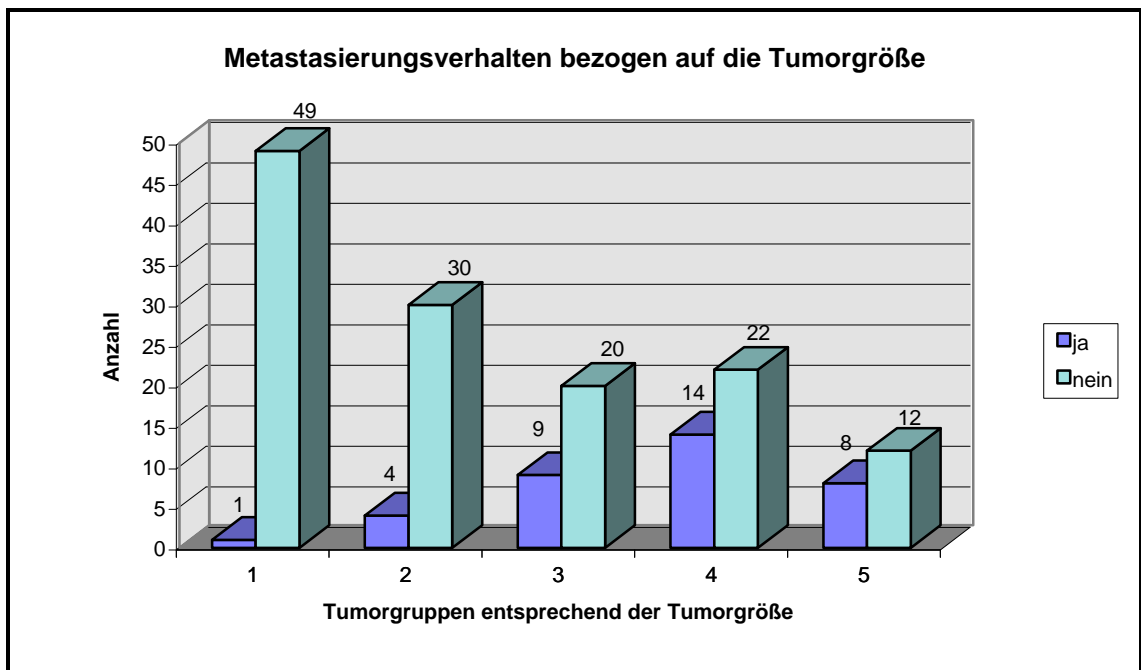


Abb.:24) Verteilung der filialisierten und nichtfilialisierten NZK bezüglich der Tumorgröße

Es zeigt sich eine stetige Abnahme der nichtmetastasierten Malignome mit zunehmendem Tumordurchmesser (s.Abb.24). Beträgt der prozentuale Anteil der metastasierten NZK bei den Befunden der Tumorgruppe 1 nur 2 %, findet sich in den nachfolgenden Tumorgruppen eine deutliche prozentuale Zunahme der filialisierten Nierenzellkarzinome, 21-30 mm (11,76 %), 31-40 mm (31,03 %), 41-70 mm (38,89 %) und größer 70 mm (40 %). Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die jeweilige Tumorgruppe. Es stellt sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang bezüglich des Auftretens von Fernmetastasen und dem Tumordurchmesser sowohl bei einer Tumorgröße von 20 mm, 30 mm und 40 mm dar (jeweils  $p < 0,001$ ).

### 5.2.2. Grading und Metastasierung

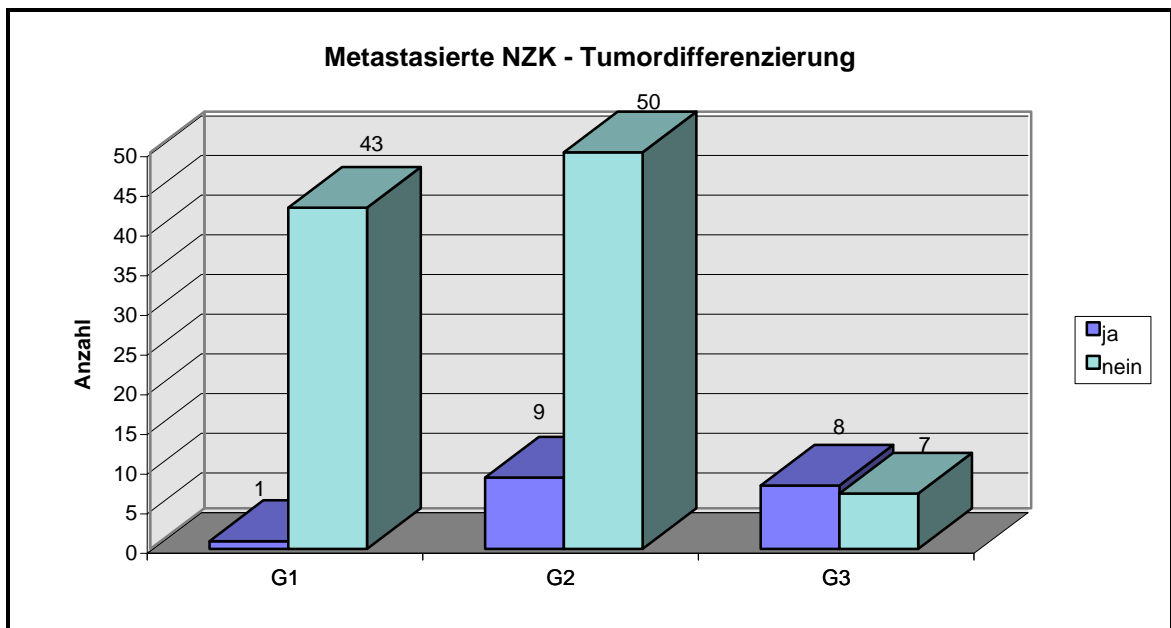


Abb.:25) Verteilung der metastasierten NZK in den unterschiedlichen Tumordifferenzierungen

Auf die unterschiedlichen Tumordifferenzierungen bezogen, nimmt der Anteil der filialiserten Nierenzellkarzinome mit schlechter werdender Differenzierung zu (s.Abb.25). Beträgt bei den gut differenzierten Befunden der Anteil der metastasierten NZK 2,27 %, finden sich bei den Grading 2 –Tumoren 15,25 % und bei den schlecht differenzierten Malignomen 53,33 % filialisierte NZK. Ein statistisch signifikanter Unterschied in der Metastasierungshäufigkeit zeigt sich sowohl zwischen den G1- und G2-Tumoren ( $p=0,028$ ), zwischen den G2- und G3-Tumoren ( $p=0,002$ ), als auch zwischen den G1- und G3-Tumoren ( $p<0,001$ ). Der signifikante Unterschied tritt am stärksten zwischen G1- und G3-Tumoren in Erscheinung.

### 5.2.3. Zelltyp bei den NZK der Sektionsstatistik und deren Bezug zur Tumorgröße

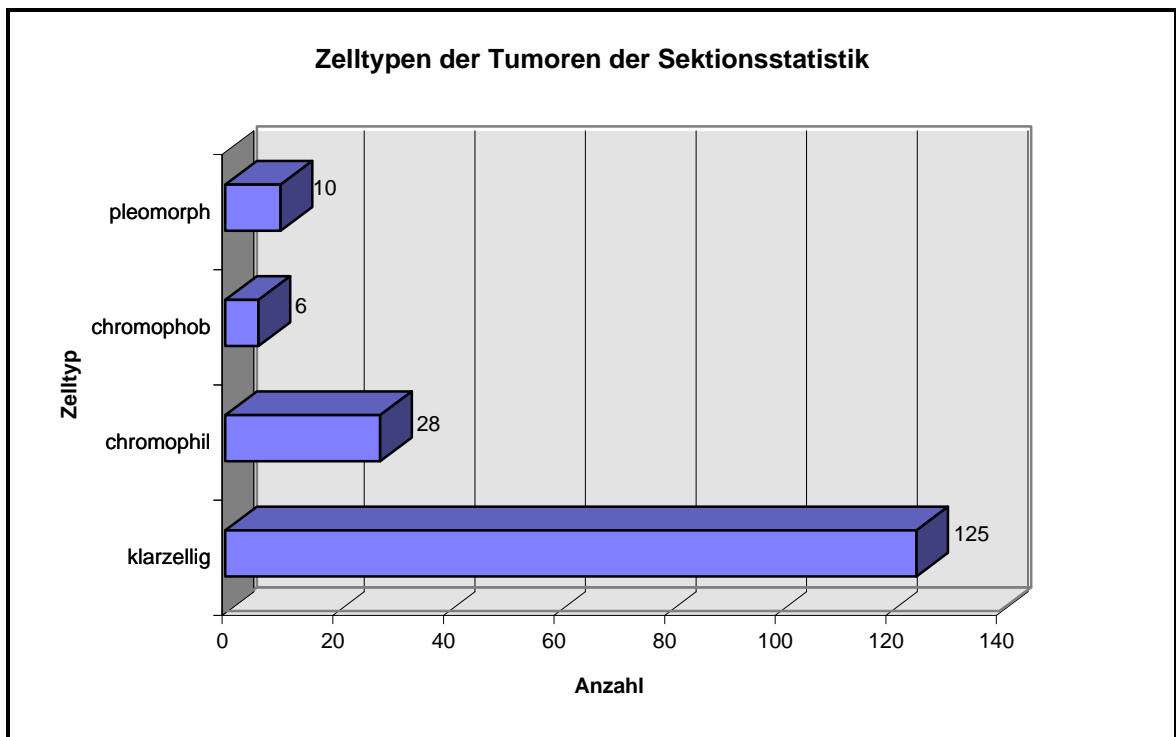


Abb.:26) Verteilung des Zelltyps bei den ausgewerteten NZK der Sektionsstatistik

Bezüglich der Häufigkeit (s.Abb.26) der verschiedenen Zelltypen war eine Dominanz der klarzelligen Nierenzellkarzinome (73,96 %) zu verzeichnen. Am zweithäufigsten waren die chromophilen Tumoren mit 16,57 % vertreten. Pleomorphe (5,92 %) und chromophobe (3,55 %) NZK zeigten sich in deutlich niedrigerer Frequenz.

In nachfolgender Tabelle 6 wird die Verteilung hinsichtlich der Tumorgröße dargestellt.

Tab.:6) Die unterschiedlichen Zelltypvarianten in den Tumorgruppen der Sektionsstatistik

<div>Tumorgröße</div> <div>Zelltyp</div>	= 20mm	21-30mm	31-40mm	41-70mm	> 70mm	Gesamt
klarzellig	37	24	24	26	14	125
chromophil	10	6	4	4	4	28
chromophob	1	3		1	1	6
pleomorph	2	1	1	5	1	10
Gesamt	50	34	29	36	20	169

Bei den klarzelligen Nierenzellkarzinomen findet sich eine Häufung bei den kleinen Tumoren bis 20 mm Durchmesser, dann eine relativ homogene Verteilung bei den NZK bis 70 mm und ein geringerer Anteil in der Gruppe 5 (Tumordurchmesser größer 70 mm) (s.Tab.6). Betrachtet man die chromophilen NZK, zeigt sich der größte Anteil bei den Nierentumoren bis 20 mm, in den anderen Tumorgruppen stellen sich zahlenmäßig keine nennenswerten Unterschiede dar. Bei den chromophoben und pleomorphen Nierenzellkarzinomen stellt sich die Verteilung relativ homogen dar, mit einer Ausnahme, einer Häufung der pleomorphen Tumoren in der Gruppe 4 (41-70 mm).

#### 5.2.4. Metastasierungsrate bei den verschiedenen Zelltypvarianten

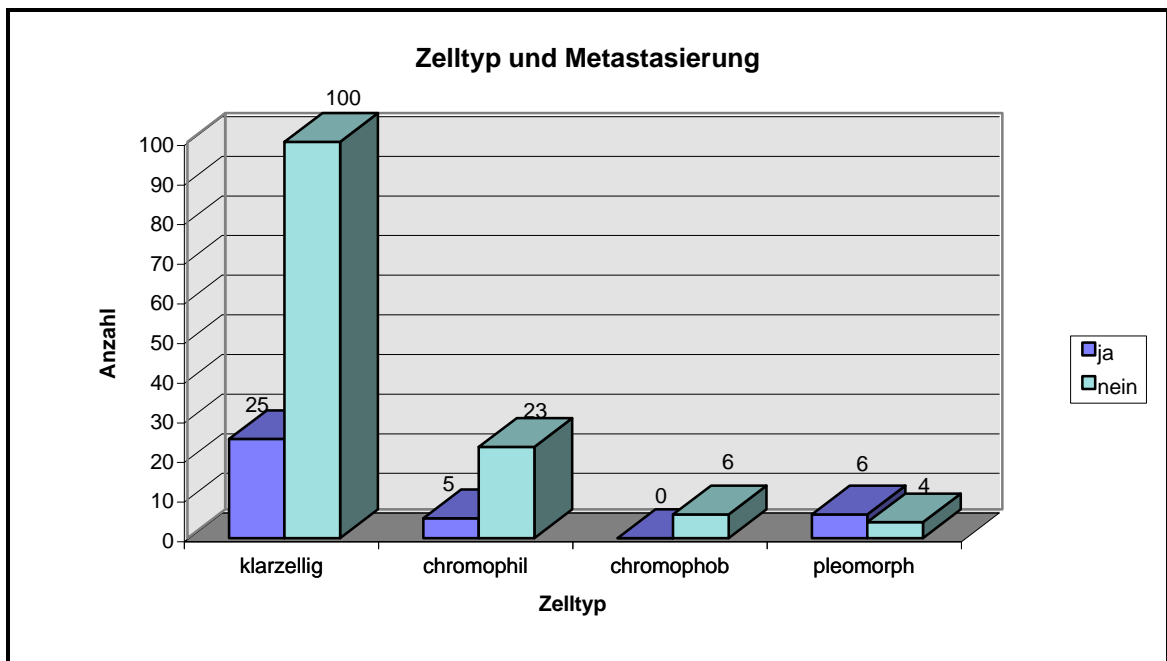


Abb.:27) Metastasierungsverhalten der NZK der Sektionsstatistik in Bezug auf den Zelltyp

Außer bei den pleomorphen Nierenzellkarzinomen, zeigt sich bei den anderen Zelltypvarianten eine zahlenmäßige Überlegenheit der nichtmetastasierten Befunde gegenüber den metastasierten Tumoren (s.Abb.27). Wir fanden insgesamt 10 pleomorphe NZK, von denen zum Zeitpunkt der Sektion 6 (60 %) metastasiert waren. Von den 10 pleomorphen Tumoren hatten 5 einen maximalen Tumordurchmesser größer als 40 mm, 4 Befunde konnten der Gruppe 4 (41-70 mm) zugeordnet werden, und ein Malignom hatte einen maximalen Tumordurchmesser größer 70 mm (Gruppe 5).

### 5.2.5. Tumordifferenzierung und Zelltyp

Tab.:7) Verteilung der verschiedenen Zelltypvarianten bezogen auf die Tumordifferenzierung

Grading Zelltyp	G1	G2	G3	ohne Befund	Gesamt
klarzellig	33	44	8	40	125
chromophil	7	12	2	7	28
chromophob	4	1		1	6
pleomorph		2	5	3	10
Gesamt	44	59	15	51	169

Von den ausgewerteten Daten der Sektionsstatistik lagen von 118 Autopsien (69,82 %) Angaben des Zelltypes und der Tumordifferenzierung vor (s.Tab.7). Betrachtet man die klarzelligen Nierenzellkarzinome, lagen dort hauptsächlich gut und mäßig differenzierte Befunde vor (38,82 % und 51,76 %). Beim chromophilen Zelltyp fanden sich ebenfalls gehäuft gut und mäßig differenzierte Tumoren (33,33 % und 57,14 %).

Im Gegensatz dazu zeigten die pleomorphen Malignome auf den jeweiligen Zelltyp bezogen die höchste Rate an schlecht differenzierten NZK (71,43 %). Gut differenzierte Nierenzellkarzinome konnten bei der pleomorphen Zellvariante nicht festgestellt werden.

### 5.2.6. Wuchsform der NZK und deren Bezug zur Tumorgröße

Tab.:8) Wuchsform bei den entsprechenden Tumorgrößen in der Sektionsstatistik

<div>Tumorgröße</div> <div>Wuchsform</div>	= 20 mm	21-30 mm	31-40 mm	41-70 mm	> 70 mm	Gesamt
papillär	12	2	4	4	5	27
tubulär	17	7	5	8	4	41
azinär		1		1	1	3
solid	12	18	10	14	7	61
alveolär	2	2				4
trabekulär	2	4	2	5		13
mischform	2		1	1	1	5
nicht bekannt	3		7	3	2	15
Gesamt	50	34	29	36	20	169

In der oben angeführten Tabelle 8 ist die Verteilung der unterschiedlichen Wuchsformen entsprechend der Tumorgröße aufgezeigt. Bei 15 Tumoren (8,88 %) konnten keine Angaben zur Wuchsform ermittelt werden. Den größten Anteil stellten die soliden Formen mit 61 Befunden (39,61 %). In absteigender Zahl folgten dann die tubulären Befunde (41, entspricht 26,62 %), die papillären mit 27 Fällen (15,53 %), und die trabekulären Malignome mit 13 Befunden (8,44 %). Vereinzelt nur traten alveoläre NZK (4) und Mischformen (5) auf. Ein statistischer Zusammenhang zwischen Wuchsform und Tumorgröße ließ sich nicht aufzeigen.

### 5.2.7. Metastasierungsrate in Abhängigkeit von der Wuchsform

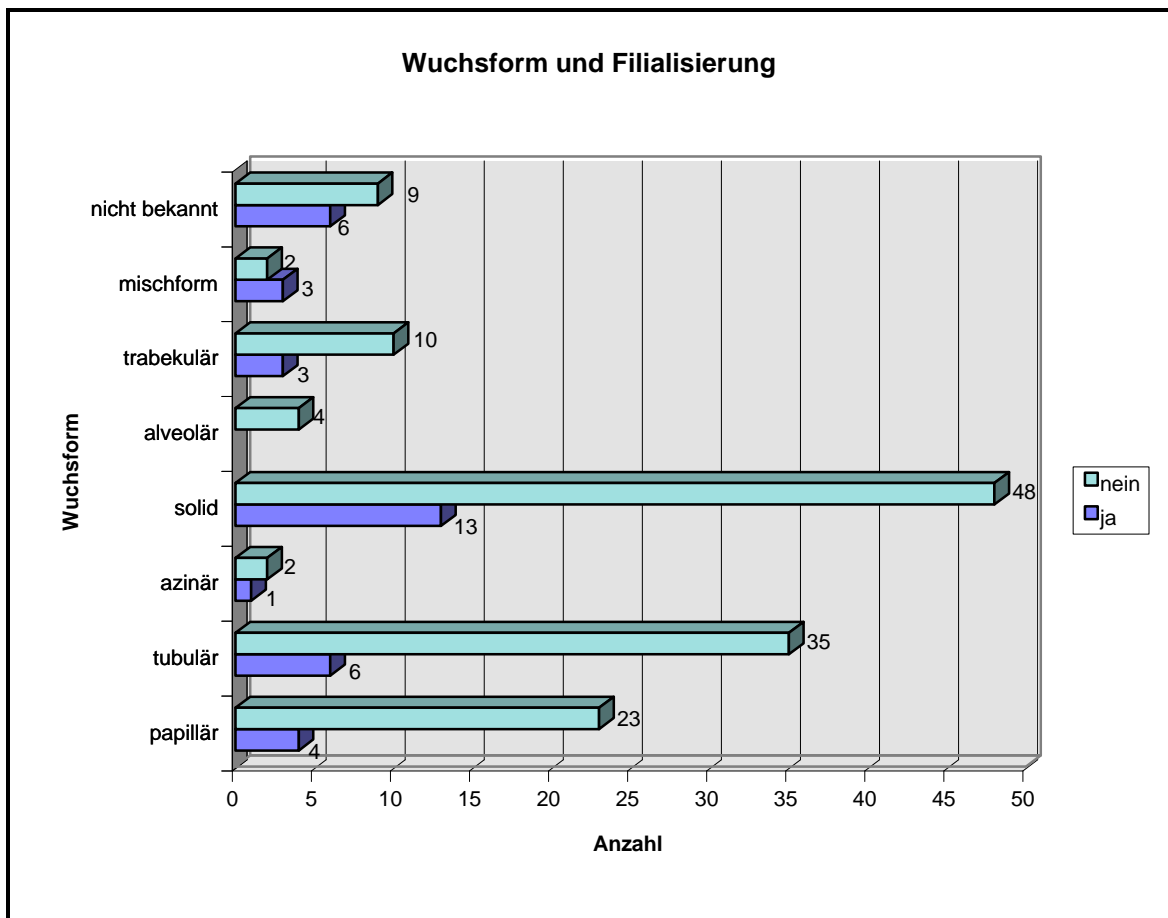


Abb.:28) Metastasierungsverhalten in Abhängigkeit von der Wuchsform

Den zahlenmäßig größten Anteil an metastasierten Tumoren zeigten die soliden Befunde (13), entsprechend 21,31 % in dieser Tumorgruppe (s.Abb.28). Der prozentuale Anteil an filalisierten Nierenzellkarzinomen lag aber bei den trabekulären Tumoren (23,08 %), den azinären Befunden (33,33 %) und bei Mischformen (60 %) höher. Aufgrund der geringen Anzahl an NZK insbesondere bei den 3 zuletzt genannten Wuchsformen, ließen sich statistisch signifikante Zusammenhänge nicht nachweisen.



### 5.2.8. Multifokalität und deren Bezug zur Tumorgröße und zum Zelltyp

Von den 169 ausgewerteten Sektionsakten war in 17 Fällen (10,06 %) eine Multifokalität nachzuweisen. 152 Nierenzellkarzinome (89,94 %) zeigten keine Multifokalität. In der Verteilung bezogen auf den Tumordurchmesser waren bei einer Grenze des maximalen Tumordurchmessers bei 30 mm und 40 mm keine signifikanten Unterschiede nachzuweisen (s.Abb.29).

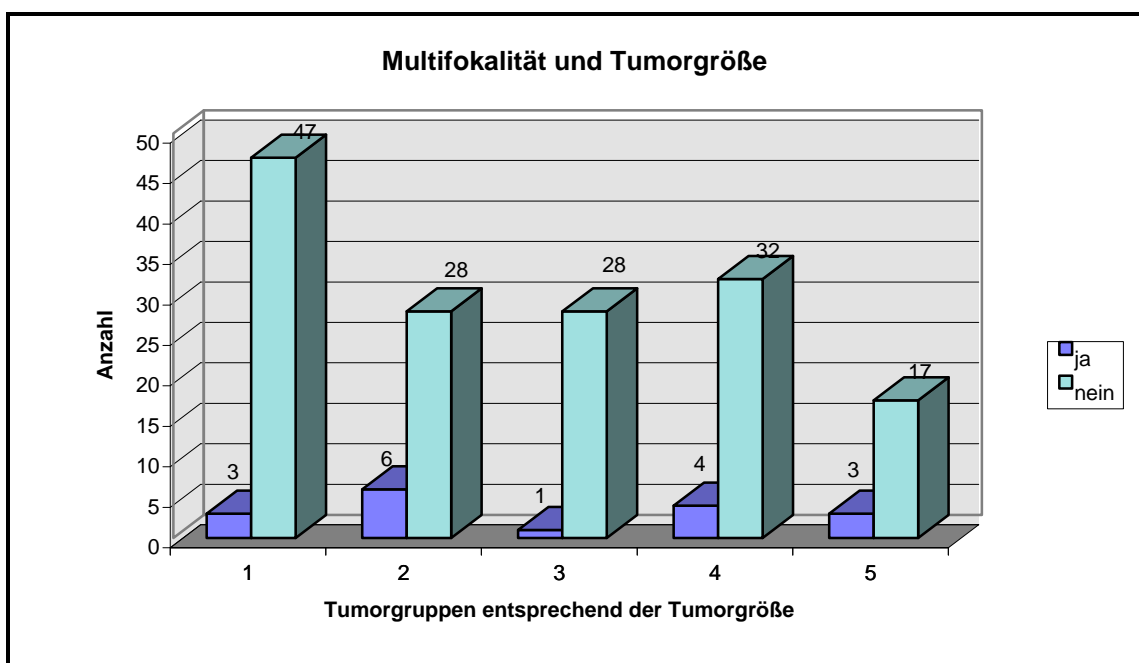


Abb.:29) Häufigkeit von multifokalen Tumoren entsprechend der Tumorgröße

Am niedrigsten war der Anteil der multifokalen Befunde bei den Tumoren mit einem Durchmesser von 31 bis 40 mm, gefolgt von den NZK kleiner 20 mm mit einer Rate von 6 %. Die meisten multifokalen Nierenzellkarzinome fanden sich unter den Tumoren der Gruppe 2 (21-30 mm), mit 17,65 %. Bei den Malignomen größer 70 mm konnte eine Multifokalität von 15 % verzeichnet werden. 11,11 % der Befunde der Gruppe 4 (41-70 mm) zeigten zum Zeitpunkt der Autopsie eine Multifokalität. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang konnte bei 20 mm ( $p=0,255$ ), 30 mm ( $p=0,778$ ) und 40 mm ( $p=0,458$ ) Tumorgröße in Bezug zur Frequenz der Multifokalität nicht nachgewiesen werden.

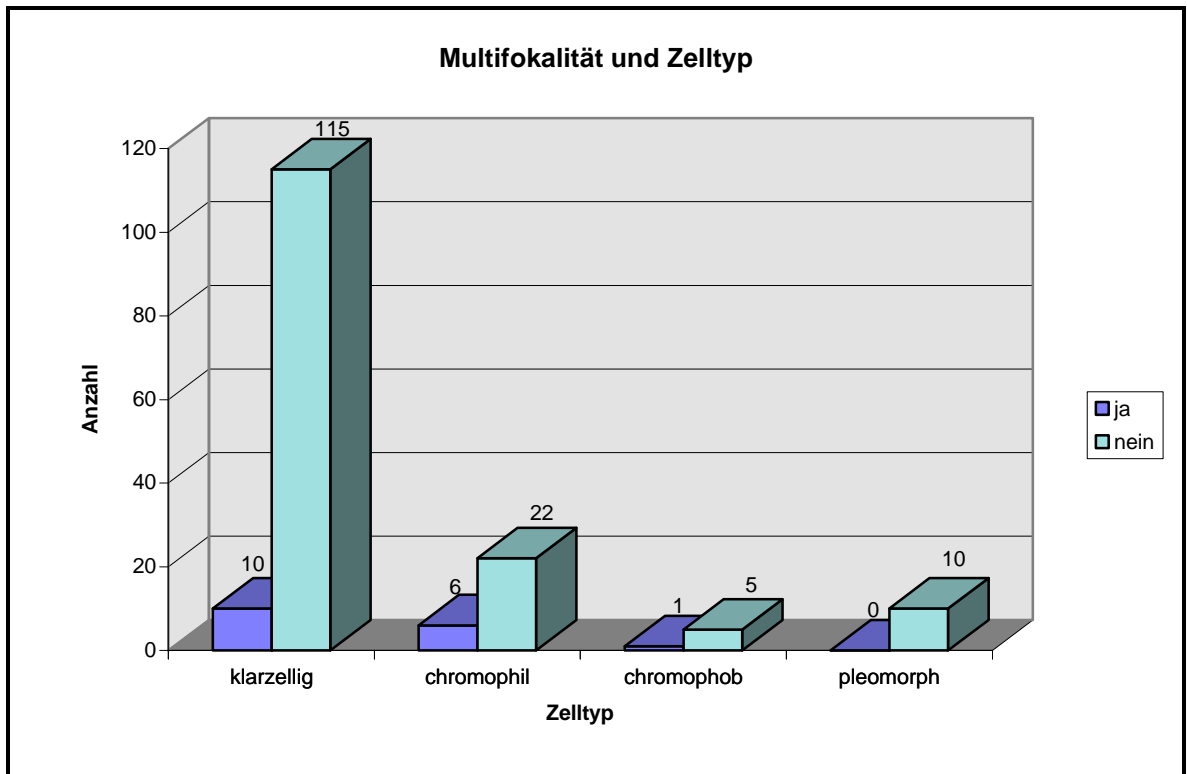


Abb.:30) Verteilung der multifokalen NZK in Bezug zum Zelltyp

Bei den 17, zum Zeitpunkt der Sektion, multifokal aufgetretenen Nierenzellkarzinomen, konnten keine pleomorphen Zelltypen festgestellt werden. Die klarzelligen NZK zeigten sich zahlenmäßig am häufigsten bei der Multifokalität, hatten aber lediglich einen prozentualen Anteil von 8 % (nur bezogen auf die klarzelligen NZK). Der prozentuale Anteil war bei den chromophilen Tumoren mit 21,43 % am höchsten, die chromophoben Malignome hatten einen prozentualen Anteil von 16,67 % an den multifokalen NZK (s.Abb.30). Der Beweis eines statistisch signifikanten Zusammenhanges konnte nicht erbracht werden.

### 5.2.9. Zusammenhang zwischen Tumordifferenzierung, Metastasierung und Multifokalität

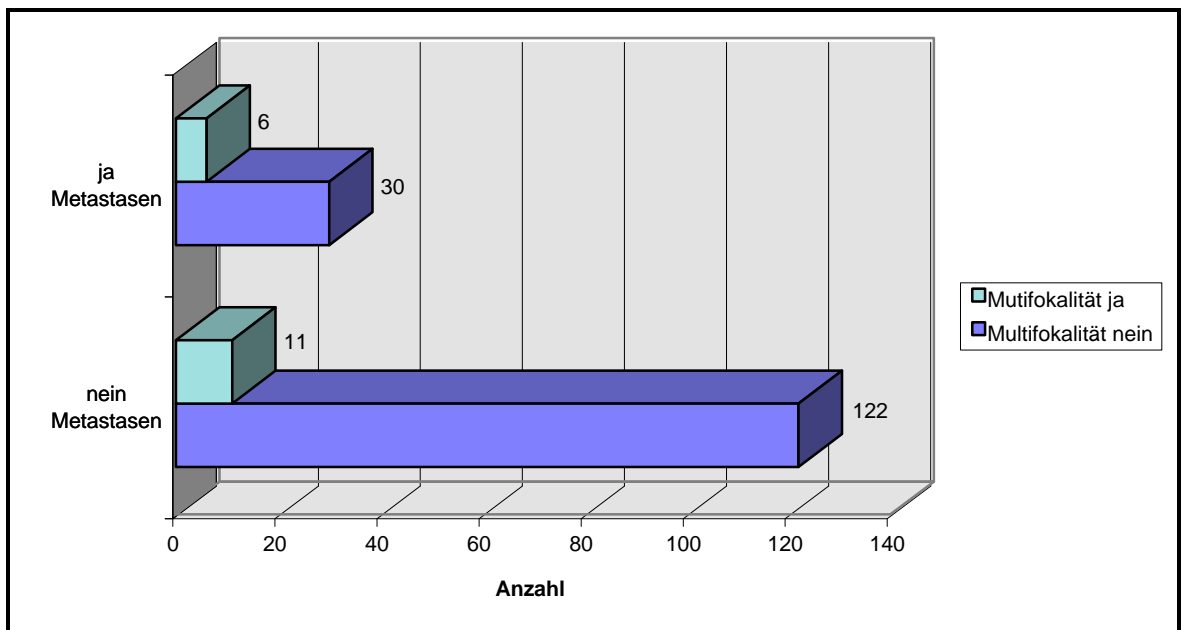


Abb.:31) Multifokalität und Metastasierungsrate bei den NZK der Sektionsstatistik

Von den zum Zeitpunkt der Sektion metastasierten 36 Nierenzellkarzinomen waren lediglich 6 multifokal (16,67 %) aufgetreten ( s.Abb.31). 30 Fälle (83,33 %) die eine Filialisierung aufwiesen, zeigten kein multifokales Verhalten. 11 Befunde (64,71 %) mit multifokalem Verhaltensmuster wiesen keine Metastasierung auf. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang ließ sich nicht beweisen ( $p=0,137$ ).

Betrachtet man die Multifokalität in Bezug auf die Tumordifferenzierung, musste festgestellt werden, dass von den 17 multifokal aufgetretenen Nierenzellkarzinomen in 8 Fällen kein Grading vorlag und die anderen 9 multifokalen Tumore alle mäßig differenziert waren.

#### 5.2.10. Infiltration des NZK in das Hohlraumsystem und deren Bezug zur Tumorgröße und Filialisierung

22 Nierenzellkarzinome (13,02 %) der Sektionsstatistik zeigten zum Zeitpunkt der Autopsie eine Infiltration des Hohlraumsystems. Die Verteilung dieser Befunde in Bezug zur Tumorgröße stellt nachfolgendes Diagramm dar (s.Abb.32).

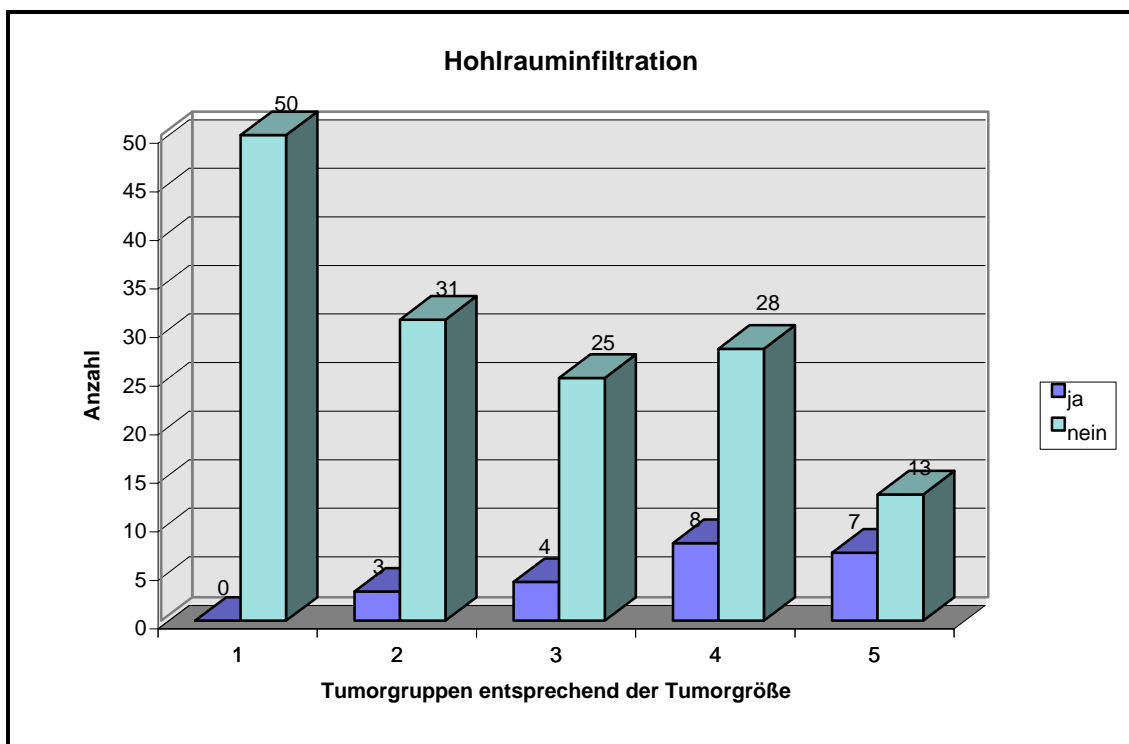


Abb.:32) Infiltration des Hohlraumsystems bei den NZK der Sektionsstatistik in Bezug zur Tumorgröße

Mit zunehmender Tumorgröße zeigt sich eine Zunahme der Malignome mit Hohlrauminfiltation. Fanden sich bei den Tumoren unter 20 mm Durchmesser keine Befunde mit Befall des Nierenbeckens, lag der Anteil in der Gruppe 2 (21-30 mm) bei 8,82 %, bei den NZK der Gruppe 3 (31-40 mm) bei 13,79 %, in der Gruppe 4 (41-70 mm) bei 22,22 % und in der fünften Gruppe (größer 70 mm) bei 35 %.

Der prozentuale Anteil bezieht sich auf die jeweilige Tumorgruppe entsprechend ihres Durchmessers. Im Rahmen der statistischen Auswertung ließ sich sowohl bei einer Grenze des maximalen Tumordurchmessers bei 20 mm ( $p=0,001$ ), bei 30 mm ( $p<0,001$ ) als auch bei 40 mm ( $p<0,001$ ) ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Hohlrauminfiltration nachweisen .

Tab.:9) Darstellung der Hohlrauminfiltration und Metastasierung in der Sektionsstatistik

Hohlrauminfiltration Metastasen			
	ja	nein	Gesamt
ja	13	23	36
nein	9	124	133
Gesamt	22	147	169

Wie in Tabelle 9 dargestellt, sind von den bereits in das Nierenbecken infiltrierend wachsenden NZK (22 Fälle), 13 Tumore (59,10 %) metastasiert. Nur 9 Befunde (40,90 %) mit Hohlrauminfiltration zeigten keine Filialisierung. Dies stellt einen statistisch signifikanten Zusammenhang bezüglich einer vorhandenen Nierenbeckeninfiltration und gleichzeitigen Fernmetastasierung dar ( $p<0,001$ ).

### 5.2.11. Todesursachen der Sektionsstatistik

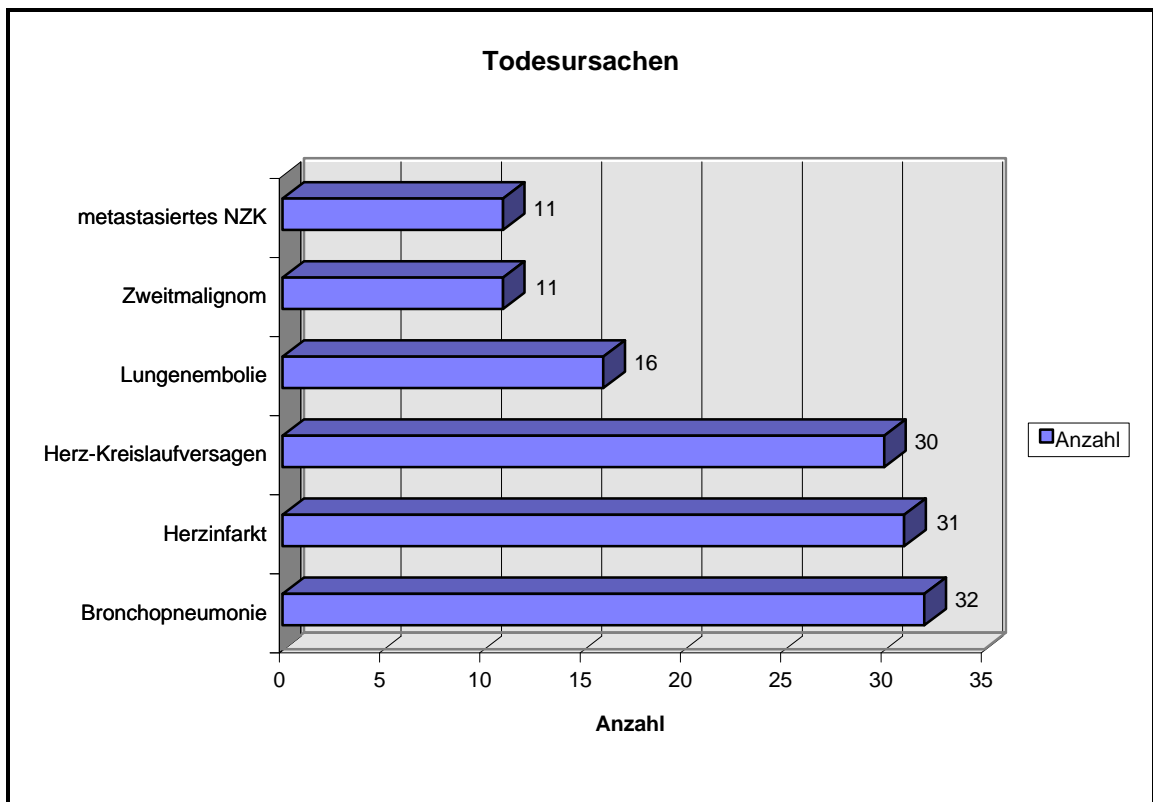


Abb.:33) Häufigste Todesursachen in der Sektionsstatistik

Tab.:10) seltener aufgetretene Todesursachen in der Sektionsstatistik

Todesursache	Anzahl	Todesursache	Anzahl
zerebrale Blutung	5	Ileus	1
zerebrale Blutung aufgrund MTS	1	Embolie A. iliaca interna	1
GI-Blutung	6	Peritonitis	1
GI-Blutung aufgrund Magen-Ca	1	Leberausfallkoma	1
Leberzirrhose	3	Hirnsult	1
Multiorganversagen	2	Hepatitis	1
Pyelonephritis	3	Lungenödem	1
Aortenruptur	2	Kachexie	1
Sigmaperforation	1	Pneumothorax	1
Enzephalomalazie	1	Perikarditis	1
Knochenmarkinsuffizienz	1	Myokarditis	1
Nebenniereninsuffizienz	1		

Betrachtet man die Todesursachen der ausgewerteten Sektionen, waren kardio-pulmonale Ursachen als Grund für das Ableben zahlenmäßig am häufigsten (s.Abb.33). So sind 18,93 % (32 Patienten) an den Folgen einer Bronchopneumonie verstorben. Die zweithäufigste Todesursache ist der akute Myokardinfarkt mit 18,34 % (31 Patienten), gefolgt vom Herz-Kreislauf-Versagen mit 17,75 % (30 Patienten). Zweitmalignome waren mit 6,51 % (11 Patienten) eine deutlich seltenere Ursache für das Versterben. Die metastasierten Nierenzellkarzinome als Todesursache fanden sich in 6,51 % (11 Fälle). Mit deutlich niedrigerer Frequenz (s.Tab.10) als Ursache für das Ableben zeigten sich gastrointestinale Blutungen (7 Pat.), zerebrale Blutungen (6 Pat.), Leberzirrhose (3 Pat.), Pyelonephritis (3 Pat.), Multiorganversagen (2 Pat.) und eine Aortenruptur (2 Pat.). Die nur vereinzelt aufgetretenen Todesursachen sind der oben angeführten Tabelle 10 dargestellt.

## **6. Diskussion**

Im Rahmen dieser Arbeit sollte ein mögliches inhomogenes Verhalten von organbegrenzten Nierenzellkarzinomen in Abhängigkeit vom maximalen Tumordurchmesser anhand eigener Daten untersucht werden. Ziel war es, die Tumoren der T1- und T2-Kategorie entsprechend der TNM-Klassifikation von 1997 bezogen auf ihr unterschiedliches Verhalten zu untersuchen. In den letzten 3 Jahrzehnten wurde die TNM-Klassifikation für NZK bezüglich der Tumorgöße des T1- und T2-Kategorie dreimal überarbeitet. So betrug der maximale Tumordurchmesser in der 4. Auflage der TNM-Klassifikation von 1987 (Hermanek 1986, Moll et al. 1993) in der T1-Kategorie 2,5 cm. In der 5. Auflage der TNM-Klassifikation von 1997 (Guinan et al. 1997, Hermanek et al. 1997, Sobin und Wittekind 1997) wurde der maximale Tumordurchmesser der T1-Kategorie auf 7 cm angehoben. Nachdem in zahlreichen Arbeiten ein unterschiedliches Verhalten der Nierenzellkarzinome der T1-Kategorie (bis 7 cm Durchmesser) belegt werden konnte (Hafez et al. 1999, Miller et al. 1999, Gofrit et al. 2001, Shinohara et al. 2001, Zisman et al. 2001, Zucchi et al. 2003, Elmore et al. 2003, Merseburger et al. 2003, Wunderlich et al. 2004), erfolgte in der 6. Auflage der TNM-Klassifikation die Trennung der T1-Kategorie in T1a (bis 4 cm Tumordurchmesser) und T1b (4 bis 7 cm Tumordurchmesser) (Wittekind et al. 2002).

### **6.1. Epidemiologische Angaben**

Im ersten Teil der Arbeit wurden die Daten von 691 Patienten ausgewertet, die sich im Zeitraum zwischen Oktober 1992 und August 2001 einer Operation an einem Nierentumor in der Urologischen Klinik der FSU Jena unterzogen. Bei 437 Patienten (63,24 %) zeigte sich ein organbegrenztes Nierenzellkarzinom, entsprechend der Tumorkategorie T1 und T2, bezogen auf die TNM-Klassifikation von 1997. Der Anteil der weiblichen Patienten betrug 197 (45,08 %), der der männlichen Patienten belief sich auf 54,92 % (240 Fälle), es ergab sich damit ein Verhältnis von 1 zu 1,22. Dies zeigt eine Bevorzugung des männlichen Geschlechts. Entsprechende Daten konnten auch in der Literatur gefunden werden, aber mit unterschiedliche Angaben zur Geschlechtsverteilung. Laut Graff (1997) wird das männliche Geschlecht 2 bis 3,5 mal häufiger betroffen als das Weibliche. Laut den Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft (2002) finden sich NZK 1,5 mal häufiger bei Männern. Das Durchschnittsalter der Patienten des klinischen Teils der Arbeit lag zum



Operationszeitpunkt bei 61,64 Jahren, mit einem Median von 62,00. Der jüngste Patient war 19 Jahre alt, der Älteste 89 Jahre. Laut Störkel (1999) findet das Nierenzellkarzinom einen Häufigkeitsgipfel im 6. Lebensjahrzehnt. Nach Angaben der Deutschen Krebsgesellschaft zeigt sich ein durchschnittliches Alter zum Diagnosezeitpunkt von 61 Jahren (Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft 2002). In einer vergleichbaren Studie von Merseburger et al. (2003) konnten aus einem Zeitraum zwischen 1981 und 2000 die Daten von 652 Fällen ausgewertet werden, welche sich in diesem Zeitraum einer Tumornephrektomie unterzogen. Es fand sich bei 243 Patienten (37,27 %) ein lokal begrenztes Tumorwachstum, dabei belief sich der Anteil der Männer auf 152 (63 %) und der der Frauen auf 91 (37 %). Auch die Arbeitsgruppe von Zisman et al. (2001) werteten unter ähnlichem Ansatz die Daten von 661 Patienten aus, die sich im Zeitraum von 1987 bis 1997 einer Tumornephrektomie unterzogen. Dabei fanden sich 280 Fälle (42,36 %) der T1- und T2-Tumorkategorie. In diesen beiden Arbeiten konnte aufgrund der deutlich längeren Nachbeobachtungszeit der Einfluß der Tumorgroße auf das Patientenüberleben dargestellt werden. Da in dieser Arbeit die mittlere Nachbeobachtungszeit nur 28,63 Monate betrug (maximal 100 Monate), war eine statistisch verwertbare Aussage in Bezug auf das Patientenüberleben wegen der sehr kurzen Nachbeobachtungszeit nicht möglich.

Der zweite Teil der Arbeit beschäftigte sich mit der Auswertung der Sektionsdaten von am Institut für Pathologie der FSU durchgeführten Sektionen im Zeitraum von Januar 1985 bis September 2001. Insgesamt wurden 17677 Sektionen durchgeführt, dabei konnten 169 organbegrenzte Nierenzellkarzinome der Tumorkategorie T1 und T2 entsprechend der TNM-Klassifikation von 1997 ermittelt werden. Die jährlich Sektionsfrequenz betrug durchschnittlich 1055 und liegt damit unter der von Hellsten mit 1358 Obduktion pro Jahr (Hellsten et al. 1981 a und b). Auffallend zeigt sich in Jena ab dem Jahre 1991 eine deutliche Abnahme der Sektionsfrequenz. Diese lag im Jahre 1990 noch bei 1824 und belief sich im Jahre 1991 nur noch auf 820, was einen Rückgang um über 50 % bedeutete. Dieser Trend hielt, wenn auch in geringerem Ausmaße, in den Folgejahren an. So wurden 2000 lediglich noch 387 Sektionen durchgeführt und im Jahre 2001 bis September nur 270. Hauptsächlich verantwortlich dafür scheint die ab 1991 eingeführte geänderte Gesetzgebung nach der Wiedervereinigung der beiden deutschen Staaten. In der ehemaligen Deutschen Demokratischen Republik wurden fast alle Patienten mit einem zum Todeszeitpunkt bekannten Tumorleiden bzw. einer unklaren Todesursache einer Obduktion unterzogen. Da dieses jetzt nicht mehr erfolgt, lässt sich daraus der deutliche Rückgang der Sektionsfrequenz erklären. Eine statistisch verwertbare Aussage zum Patientenüberleben

lässt sich auch anhand dieser Daten nicht treffen. Zum Einen handelt es sich zum Teil um bei der Obduktion zufällig entdeckte NZK. Bei den schon bekannten Tumoren fehlten oft die Daten zum Erstdiagnosezeitpunkt des Tumors und zum Zeitpunkt des Auftretens von eventuell vorhandenen Metastasen. Aus diesem Grund wurden nur die Angaben zum Zeitpunkt der Sektion in die Auswertung eingeschlossen.

In diesem Teil der Arbeit wurden die Daten von 169 obduzierten Patienten mit sowohl zum Zeitpunkt der Sektion bekannten als auch den zu diesem Zeitpunkt unbekannten Nierenzellkarzinomen ausgewertet. Es fanden sich 64 (37,87 %) Frauen und 105 (62,13 %) Männer. Dabei zeigt sich ein Verhältnis von 1 zu 1,64, was somit einen höheren Anteil der Männer ergibt, als in den Daten der Tumorbank. Auch hier ist bei der Betrachtung der Geschlechtsverteilung zu berücksichtigen, dass nur T1- und T2-Tumoren ausgewertet wurden, und wenn man alle Tumorkategorien betrachtet, sich die Geschlechtsverteilung unter Umständen verändert. In einer vergleichbaren Arbeit von Merseburger et al. (2003) zeigt sich bei alleiniger Betrachtung der organbegrenzten NZK eine Geschlechtsverteilung von 1 zu 1,67 (Frauen – Männer), womit diese Verteilung in etwa den Daten unserer Sektionsstatistik entspricht, wobei es sich in der Arbeit von Merseburger et al. (2003) um eine klinische Auswertung handelte. Insgesamt findet sich wie schon oben beschrieben eine ausnahmslose Bevorzugung des männlichen Geschlechts (Stenzl und deKernion 1989, Steinbach et al. 1992, Boeckmann und Jaske 1997, Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft 2002). Der jüngste Patient war zum Sektionszeitpunkt 23 Jahre alt, der Älteste 99. In einer vergleichbaren Arbeit von Hellsten (1981 a) fanden sich mit 24 und 99 Jahren Patientenalter vergleichbare Zahlen, in diese Auswertung gingen aber Nierenzellkarzinome aller Tumorkategorien ein.

## 6.2. Tumorgroße

Die Tumordaten beider Patientengruppen wurden entsprechend ihres maximalen Tumordurchmessers in fünf Gruppen unterteilt. Die Anzahl der Patienten in den verschiedenen Gruppen zeigte eine deutliche prozentuale Schwankungsbreite (s. Tab.11).

Tab.:11) Verteilung der Patienten entsprechend ihrer Tumorgroße (Vergleich Tumorbankdaten – Sektionsstatistikdaten)

Tumorgruppen Patientenzahl (prozent. Anteil)	Tumorgruppen					Gesamt
	= 20 mm	21-30 mm	31-40 mm	41-70 mm	> 70 mm	
Tumorbankdaten	16 (3,66%)	79 (18,08%)	83 (18,99%)	184 (42,11 %)	75 (17,16%)	437
Sektionsstatistikdaten	50 (29,59%)	34 (20,12%)	29 (17,16%)	36 (21,30%)	20 (11,83%)	169

Zeigt sich bei den Patientenzahlen der Tumorbank eine deutliche Überlegenheit der Tumoren zwischen 41 und 70 mm Durchmesser (42,11 %), ist in der Sektionsstatistik der größte Anteil bei den Malignomen bis 20 mm (29,59 %) zu finden. Bei den Befunden bis 20 mm zeigt sich in der Auswertung der Tumorbank nur ein Anteil von 3,66 %. Dies lässt sich wahrscheinlich dadurch erklären, dass diese Tumoren durch die, wenn auch heute sehr verbesserte Bildgebung oft nur schwer zu diagnostizieren sind. In einer vergleichbaren Arbeit von Gofrit et al. (2001) lag der Anteil der NZK kleiner 25 mm bei 14,7 %, zwar höher als bei uns ermittelt, aber niedriger als bei den größeren Tumordurchmessern (26-40 mm 28,6 %, 41-70 mm 38,7 %).

Der hohe Anteil an kleinen Nierenzellkarzinomen bei den Sektionen, lässt sich am ehesten durch die hohe Zahl unbekannter Befunde zum Sektionszeitpunkt erklären. In der Autopsiestudie von Johnsen und Hellsten (1997) wurden die Daten von 554 Fällen, die zwischen 1958 und 1982 im Rahmen von Autopsien diagnostiziert wurden, ausgewertet. Auch dabei zeigte sich ein überdurchschnittlich hoher Anteil kleiner NZK, bis 30 mm 254 Fälle (entspricht 45,85 %). Die Verteilung der Fälle in den Gruppen 21-30 mm, 31-40 mm und größer 70 mm zeigen eine annähernde Gleichverteilung der Patientenzahlen (18,08 %, 18,99 % und 17,16 %). In den Daten der Sektionsstatistik findet sich in den Gruppen 21-30 mm, 31-40 mm und 41-70 mm eine annähernd gleiche Zahl von Fällen, lediglich die Tumorgruppe mit den Befunden größer 70 mm zeigt einen niedrigeren Anteil (11,83 %).

Betrachtet man die Zahlen in Tab. 11 beläuft sich der Anteil der Tumoren mit einem Durchmesser über 70 mm in der Tumorbank auf 17,16 % und bei den Sektionsstatistikdaten auf 11,83 %. Angesichts dieser Zahlen muss man natürlich die Frage aufwerfen, ob es sinnvoll erscheint für diesen geringen Prozentsatz von NZK eine eigene Tumorkategorie (T2) festzulegen, entsprechend der aktuellen TNM-Klassifikation von 2002. Eine ähnliche Verteilung bezüglich des Anteils der Tumoren über 70 mm fanden Merseburger et al. (2003) mit 14,81 % NZK der T2-Kategorie (über 70 mm) und Gofrit et al. (2001) mit einem Anteil von 17,9 %. Diskussionswürdig erscheint diese Problematik insbesondere unter dem Hintergrund des Wechsel des cut-off-Wertes zwischen der T1- und T2-Kategorie von 1987 und 1997 von 2,5 cm auf 7,0 cm. Ein Grund für die Änderung der TNM-Klassifikation von 1987 bezüglich der T-Kategorie war der sehr geringe Anteil an Tumoren bis 2,5 cm Durchmesser, der sich auf ca. 10 % belief. Dies bestätigt sich auch bei unseren Tumorbankdaten, wo der Anteil der Tumoren bis 20 mm lediglich 3,66 % beträgt. Merseburger et al. (2003) konnten den Anteil der NZK bis 20 mm Durchmesser auf 8,23 % berechnen. Gofrit et al. (2001) ermittelten 14,7 % Nierenzellkarzinome bis 2,5 cm und Kinouchi et al. (1999) 11,87 % NZK bis 2,5 cm in ihren klinischen Studien. Die Daten der Sektionsstatistik weisen einen wesentlich höheren Anteil an Tumoren bis 20 mm (29,59 %) auf, zeigen aber einen hohen Anteil an Zufallsbefunden, so dass ein direkter Vergleich mit den klinischen Studien nur begrenzt möglich ist.

Es erscheint nicht sinnvoll, für einen Anteil von Tumoren zwischen 10 und knapp 20 % eine eigene Tumorkategorie festzulegen, und gleichzeitig die T1-Kategorie zu unterteilen. Vielmehr sollte der aufgrund der ausgewerteten Daten ermittelte cut-off-Wert von 30 mm (Sektionsstatistik) und 35 mm (Tumorbankdaten) zwischen der T1a- und T1b-Kategorie als

Grenze zwischen der T1- und T2-Kategorie festgesetzt werden, um auch zahlenmäßig eine gewisse Homogenität der T1- und T2-Kategorie zu erreichen.

### 6.3. Zusammenhang zwischen Tumordurchmesser, Lymphknoten- und Fernmetastasen

Lymphknotenfiliae waren zum Zeitpunkt der Operation (Daten der Tumorbank) nur in 1,8 % der Fälle (8 Patienten) nachweisbar. Dies erscheint sehr gering, insbesondere im Vergleich zur Literatur, aber in die Auswertung wurden nur organbegrenzte Tumoren einbezogen, so dass dies eine Erklärung sein könnte. So fanden Bretheau et al. (1995) in ihrem Patientenkollektiv (232 Fälle) mit inzidentellen und symptomatischen Tumoren 14 Befunde mit positiven Lymphknoten, was einem Anteil von 6,03 % entspricht. Giuliani et al. (1990) konnten in der Auswertung von 200 Fällen 48 lymphknotenpositive NZK diagnostizieren. In beiden Arbeiten sind aber alle Tumorkategorien mit berücksichtigt worden, so dass ein direkter Vergleich nicht möglich ist. In der Studie von Merseburger et al. (2003), welche nur organbegrenzte Tumoren berücksichtigt, fand sich aber ebenfalls ein höherer Anteil an lymphknotenfilialisierten NZK (N negativ versus N positiv 227/16, entspricht 6,58 %). In unserer Sektionsstatistik konnten in 13,6 % der Autopsien Lymphknotenmetastasen ermittelt werden. Die Arbeit von Hellsten et al. (1983) zeigte bei klinisch unbekannten NZK (Autopsiestudie Malmö 1958 bis 1969) einen Anteil von 15,7 % (37 von 235 Fällen). In der Erweiterung dieser Autopsiestudie von Johnsen und Hellsten (1997) fanden sich im Zeitraum 1958 bis 1982 bei 554 NZK in 80 Fällen (14,4 %) Tumorabsiedlungen in den Lymphknoten. In Bezug auf die Tumorgöße zeigte sich mit zunehmendem Durchmesser des Malignoms ein Anstieg des prozentualen Anteils der lymphknotenpositiven Befunde. Das höchste Signifikanzniveau wird bei einer Tumorgöße von 20 und 30 mm erreicht ( $p=0,001$ ).

Im Rahmen der Nachbeobachtung der Patienten, welche in der Urologischen Klinik operiert wurden, traten in 57 Fällen (13,04 %) Fernmetastasen auf. Die Lokalisation der Filiae bezüglich der Organverteilung ist in Abb.10 dargestellt. Die häufigste bei uns festgestellte Lokalisation war die Lunge, zahlenmäßig folgten das Skelettsystem, das ZNS und die Leber, wobei die beiden zuletzt genannten Lokalisationen in gleicher Zahl vertreten waren. Laut Schumacher (2000) zeigt sich die Verteilung wie folgt, Lunge 50-60 %, Leber 30-40 %, Skelettsystem 30-40 % und ZNS 5 %. In der Studie von Giuliani et al. (1990) zeigten sich Lunge und Skelettsystem mit gleicher Zahl von Metastasen, je 19 Fälle der metastasierten NZK, und auch Leber und ZNS zeigten die gleiche Anzahl, je 5 Fälle.

Insgesamt hatte diese Studie ein Anteil von 25 % filialiserten NZK im Rahmen der Nachbeobachtung, der damit über der von uns festgestellten Zahl liegt. Merseburger et al. (2003) fanden in einer vergleichbaren Studie im Rahmen der Nachsorge einen Anteil von filialiserten NZK von 12,35 %, was in etwa denen in dieser Arbeit erhobenen Ergebnissen entspricht. Versucht man zwischen der Tumorgöße und dem Auftreten von Fernmetastasen einen Zusammenhang herzustellen, kann eine signifikante Korrelation bei 30 und 40 mm errechnet werden, welche bei 40 mm mit  $p < 0,001$  sogar als hoch signifikant angesehen werden muss. Merseburger et al. (2003) konnten das höchste Signifikanzniveau bei 50 mm Tumordurchmesser ermitteln. Gofrit et al. (2001) konnten bei Tumoren unter 4 cm Durchmesser keine Metastasierung feststellen, und zeigten bei den NZK zwischen 4 und 7 cm in 6,9 % eine Filialisierung ( $p = 0,046$ ).

Betrachtet man die Metastasierung in der eigenen Sektionsstatistik, so fanden sich in 36 Fällen (21,3 %) Fernmetastasen. Wie auch bei den Tumorbankdaten zeigten sich hier ebenfalls die Filiae in der Lunge am häufigsten, gefolgt von Absiedlungen in der kontralateralen Niere, der Leber und im Skelettsystem. Die Absiedlungen im ZNS belaufen sich im Vergleich zum klinischen Teil der Arbeit deutlich niedriger als die Lebermetastasen. Johnson und Hellsten (1997) fanden in ihrer Autopsiestudie bei den T1- und T2-Tumoren (gemäß TNM-Klassifikation 1997) in 4,72 % Fernmetastasen, und somit eine deutlich niedrigere Frequenz. Bezüglich der Lokalisation zeigt die Organverteilung ähnliche Zahlen in Bezug auf die Lunge, das Skelettsystem und die Leber (Johnson und Hellsten 1997). Berücksichtigt man die Tumorgöße, entsprechend der von uns gewählten Tumorgruppen, so zeigt sich mit zunehmendem Tumordurchmesser ein höherer prozentualer Anteil an Fernmetastasen. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit hohem Signifikanzniveau ( $p < 0,001$ ) zeigte sich sowohl bei einer Tumorgöße von 20 mm, von 30 mm, als auch bei 40 mm. Auch Johnson und Hellsten (1997) beschreiben eine zunehmende Metastasierungsfrequenz mit zunehmendem Tumordurchmesser. So lag der Anteil der filialiserten NZK bei den Tumoren bis 3 cm bei 3,5 %, bei den Befunden zwischen 4 und 5 cm bei 21 % und bei den NZK zwischen 6 und 8 cm bei 46 %. Fast man die Befunde bis 30 mm Durchmesser zusammen liegt der Anteil der metastasierten NZK in dieser Arbeit bei 5,95 %. Die anderen Zahlen decken sich nahezu mit den von uns erhobenen Daten.

#### 6.4. Tumordifferenzierung und Multifokalität

Die Tumordifferenzierung des Nierenzellkarzinoms wird in 3 bzw. 4 Gruppen vorgenommen. Wird entsprechend den WHO-Richtlinien der Malignitätsgrad bis G3 nach Thoenes et al. (1986) eingeteilt, findet sich im amerikanischen Schrifttum meist die Einteilung nach Fuhrman bis G4 (Fuhrman et al. 1982). Der Einteilung in die verschiedenen Malignitätsgrade sind aber aufgrund der großen histologischen Buntheit Grenzen gesetzt, dies spiegelt sich auch in der Arbeit von Repassy et al. (1999) wieder. Dort wurden Nierenzellkarzinome retrospektiv histologisch nachbeurteilt und in Bezug auf den Malignitätsgrad zeigte sich eine fehlende Übereinstimmung in 47,6 %. In dieser Arbeit wurde ausschließlich das Grading nach Thoenes verwendet (G1 bis G3).

In den Daten der eigenen Tumorbank kamen 416 der 421 Fälle zur Auswertung. Es zeigte sich eine zahlenmäßige Überlegenheit des Malignitätsgrades 2 gegenüber Grading 1. Der Malignitätsgrad 3 wurde nur vereinzelt beschrieben. In der Sektionsstatistik waren die Daten bezüglich des Gratings teilweise sehr lückenhaft, so dass nur Angaben von 118 Sektionen in dieser Hinsicht ausgewertet werden konnten. Auch hier zeigt sich ein zahlenmäßig höherer Anteil des Malignitätsgrades 2 gegenüber dem Grad 1. Schlecht differenzierte Befunde ließen sich nur in 15 Fällen nachweisen. Die Überlegenheit des Grading 2 gegenüber G1 findet sich auch in der Arbeit von Leibovich et al. (2003). Dort zeigt sich aber ein deutlich höherer Anteil der G3 Befunde, in die Auswertung sind aber auch alle Tumorkategorien eingegangen. Dagegen findet sich in der Arbeit von Bretheau et al. (1995) eine relative Homogenität in der Verteilung des Grading, lediglich bei der Unterscheidung der inzidentellen und symptomatischen Tumoren finden sich bei den zuletzt genannten sowohl prozentual schlechtere Malignitätsgrade, als auch prozentual höhere Tumorkategorien (T3 und T4). In dem klinischen Teil der eigenen Arbeit konnte bei 30 und 40 mm Tumordurchmesser ein hoch signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) im Auftreten des Grading 1 und 2 verzeichnet werden.

In der Sektionsstatistik war zwischen dem Auftreten des Grading 1 und 3 bezogen auf einen maximalen Tumordurchmesser von 20 mm, 30 mm und auch 40 mm ein hochsignifikanter Unterschied festzustellen, ( $p < 0,001$ ). Beim Vergleich des Grading 2 und 3 fand sich der höchste signifikante Zusammenhang bei 30 mm. Bei Betrachtung des Malignitätsgrades 1 und 2 konnte die höchste Signifikanz im Bezug zur Tumorgöße bei 20 mm festgestellt werden. Herrlinger et al. (1992) konnten bei der Nachbeobachtung von Patienten ebenfalls einen Zusammenhang zwischen dem Malignitätsgrad und der Tumorgöße feststellen. Mit zunehmender Tumorgöße konnten auch diese Arbeitsgruppe

eine Abnahme der G1-Tumore und eine Zunahme der hochmalignen G3-Tumore nachweisen.

Bei der Gegenüberstellung der Tumordifferenzierung und der Häufigkeit des Auftretens von Metastasen zeigt sich sowohl bei der Auswertung der Daten der Tumorbank, als auch in den Daten der Sektionsstatistik der höchste Anteil an metastasierten NZK unter den Tumoren mit dem Malignitätsgrad 3 (37,93 % und 53,33 %). Es kann festgehalten werden, dass eine höhere Metastasierungsfrequenz mit einer schlechteren Tumordifferenzierung einhergeht. Dieser Zusammenhang ließ sich statistisch signifikant nachweisen. Zahlreiche Arbeiten belegen, dass die zunehmende Entdifferenzierung des NZK mit einer Verschlechterung der Prognose einhergeht (Thoenes und Störkel 1991, Helpap 1992, Marroncle et al. 1994, Nativ et al. 1996). Des weiteren konnten Thoenes und Störkel (1991) eine deutliche Regredienz der 10-Jahresüberlebensrate mit zunehmender Verschlechterung des Gratings nachweisen ( G1 90 %, G2 55 %, G3 20 %).

Die Betrachtung multifokaler Tumorherde hat in den letzten Jahren aufgrund der organerhaltenden Tumorchirurgie beim Nierenzellkarzinom zunehmend an Bedeutung gewonnen. Der Anteil der multifokalen NZK schwankt laut Literatur zwischen 5,3 % und 25,0 % (Steinbach et al. 1994, Oya et al. 1995, Whang et al. 1995, Baltaci et al. 2000 Richstone et al. 2004). Schlichter (1999) konnte in eigenen Untersuchungen einen Anteil von 17,08 % multifokalen Karzinomherden nachweisen. Die Auswertung der Daten der Tumorbank konnte in 58 Fällen (13,27 %) eine Multifokalität nachweisen, in den Sektionsdaten zeigte sich eine Frequenz von 10,06 %. Dies entspricht etwa den in der Literatur gefundenen Angaben. Sucht man den Zusammenhang zum Tumordurchmesser, finden sich in beiden Datensätzen keine statistisch signifikanten Zusammenhänge. In der Sektionsstatistik zeigte sich der größte Anteil an multifokalen Befunden in der Gruppe 2 (21-30 mm Tumordurchmesser) und eine Abnahme der Frequenz mit zunehmendem Durchmesser. Dies ließ sich in den klinischen Daten nicht ganz so darstellen, aber auch hier waren die multifokalen NZK zahlenmäßig hoch bei den Tumoren der Gruppe 2 vertreten. Auch Jacquemin et al. (1992) konnte eine höhere Inzidenz der Multifokalität bei kleineren Tumoren nachweisen. Im Gegensatz dazu fanden Baltaci et al. (2000) eine statistisch höhere Inzidenz bei Tumoren der T3-Kategorie im Vergleich zur T1- und T2-Kategorie. Vergleicht man das Auftreten von multifokalen Herden und das Grading zeigt sich in den eigenen Daten keine Bevorzugung der schlecht differenzierten NZK, sondern prozentual eine annähernde Gleichverteilung (G1 11,52 %, G2 15,77 %, G3 13,79 %). Der relativ hohe Anteil der G1-Nierenzellkarzinome zeigte sich auch in den Untersuchungen



von Kletscher et al. (1995), Oya et al. (1995) und Schlichter (1999). Die Daten aus der Sektionsstatistik konnten aufgrund sehr lückenhafter Angaben in dieser Hinsicht nicht sinnvoll ausgewertet werden.

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung lagen bei 13 Patienten der Tumorbank mit multifokalen Herden Fernmetastasen vor (22,41 %). In der Sektionsstatistik zeigten 6 Fälle (35,29 %) der 17 multifokalen NZK eine Fernmetastasierung. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang ließ sich nur bei den Daten des klinischen Teils der Arbeit nachweisen ( $p < 0,05$ ). Richstone et al. (2004) fanden in der Auswertung von 1071 radikalen Tumornephrektomien 57 Fälle mit multifokalen Herden, von denen 6 Patienten (11 %) eine Fernmetastasierung aufwiesen. Im Vergleich dazu lag der Anteil an filialisierten NZK bei den unifokalen Tumoren bei 7 %. Die Multifokalität kann aber nicht als Prognoseparameter gewertet werden, da bisher ungeklärt bleibt, ob es sich bei multifokalen Befunden jeweils um Tumoren eigener Genese oder um Metastasen des Primärtumors handelt.

#### 6.5. Zelltyp und Wuchsform

Bei der Auswertung der Daten hinsichtlich des Zelltyps konnte in beiden Patientengruppen die deutliche Dominanz der klarzelligen Nierenzellkarzinome dargestellt werden. So waren in der klinischen Studie 83,98 % klarzellige NZK und in der Autopsiestudie 73,96 % klarzellige NZK nachweisbar. Die anderen Zelltypvarianten stellten sich in deutlich geringerer Häufigkeit dar. Diese Angaben decken sich mit den Literaturdaten. Störkel et al. (1989) konnten in ihrer Studie 82 % klarzellige Tumoren feststellen, der Anteil der chromophilen und chromophoben NZK lag bei 18 %. Sie zeigten bezüglich der Überlebensrate eine günstigere Prognose für die beiden letztgenannten Zelltypen. Auch andere Arbeiten konnten eine ähnliche Verteilung bezüglich des Zelltypes nachweisen, insbesondere die zahlenmäßige Überlegenheit der klarzelligen Befunde. Dagegen zeigten sich bei den chromophoben und chromophilen NZK deutliche Schwankungen, auch im Vergleich mit den eigenen Daten (Repassy et al. 1999, Moch et al. 2000, Igarashi et al. 2001, Cheville et al. 2003). Der pleomorphe Zelltyp tritt nur selten in Erscheinung, obwohl er in der Sektionsstatistik einen höheren prozentualen Anteil hat, als die chromophoben und chromophilen Befunde. Die Prognose des pleomorphen NZK, als auch des Ductus Bellini Typs wird insgesamt als schlecht beschrieben (Kennedy et al. 1990, Dinney et al. 1992, Weiss et al. 1995).

Wie in Abb.13 und Tab. 6 dargestellt, zeigt sich in allen von uns gewählten Tumorgruppen beider Patientengruppen eine zahlenmäßige Überlegenheit der klarzelligen Befunde. In der Sektionsstatistik findet sich insgesamt eine relativ homogene Verteilung bei den einzelnen Zelltypvarianten. Dagegen finden sich in den Daten der Tumorbank Inhomogenitäten bezüglich der Verteilung in den einzelnen Gruppen, welche aber ohne statistisch signifikante Zusammenhänge bleiben. Betrachtet man das Metastasierungsverhalten in Bezug zum Zelltyp, sind die pleomorphen NZK die Tumoren mit der prozentual höchsten Filialisierungsrate. Sind es in der Gruppe der operierten Patienten 16,67 % metastasierte NZK pleomorphen Zelltyps, zeigen die Tumoren pleomorphen Zelltyps der Sektionsstatistik in 60 % eine Filialisierung. Dies ist sicherlich Ausdruck der auch in der Literatur beschriebenen schlechten Prognose der pleomorphen Nierenzellkarzinome (Dinney et al. 1992). Bei den klarzelligen NZK liegen fast ausschließlich Tumordifferenzierungen des Malignitätsgrades 1 und 2 vor. Dies betrifft beide Patientengruppen. Bei den Daten aus der Tumornachsorge findet sich bei den chromophilen und chromophoben Malignomen eine Dominanz des Malignitätsgrades 2, für die Sektionsstatistik lässt sich dieser Aspekt nur für die chromophilen NZK nachweisen. Für die chromophoben Tumoren konnten Cheville et al. (2003) dies ebenso nachweisen. Die gleiche Arbeitsgruppe fand bei den klarzelligen NZK ebenfalls einen hohen Anteil an Malignomen des Malignitätsgrades 2, aber im Gegensatz zu unseren Ergebnissen am zweithäufigsten den Malignitätsgrad 3 unter den klarzelligen NZK (Cheville et al. 2003). Pleomorphe Nierenzellkarzinome zeigten in beiden eigenen Patientengruppen kein Grading 1, dagegen prozentual den höchsten Anteil unter den Tumoren mit Grading 3, welches ebenfalls ein Zeichen der schlechten Prognose dieser NZK ist.

Das Wachstumsmuster aller ausgewerteten NZK zeigt in Bezug zur Tumorgroße keinen statistisch signifikanten Zusammenhang. Insbesondere in der Sektionsstatistik stellt sich bezogen auf die jeweilige Wuchsform eine relative Homogenität entsprechend der Tumorgruppen dar. Dagegen findet sich in der klinischen Patientengruppe bei den azinären und soliden Nierenzellkarzinomen eine Häufung in der Tumorgruppe 4 (41-70 mm Tumordurchmesser). Von den metastasierten NZK beider Datengruppen haben bezogen auf die Wuchsform, solide (kompakte) NZK den höchsten Anteil. Dies deckt sich mit den Literaturangaben, wonach kompakte Nierenzellkarzinome die ungünstigste Prognose aufweisen (Störkel et al. 1989, Takashi et al. 1993).

## 6.6. Infiltration in das Nierenbecken

Für die Fälle der Sektionsstatistik konnten die Daten hinsichtlich der Infiltration des NZK in das Nierenbecken und deren Bezug zur Tumorgöße und Metastasierung ausgewertet werden. Bezogen auf den Tumordurchmesser fand sich sowohl bei 20 mm, bei 30 mm und auch bei 40 mm Tumorgöße als cut-off point ein statistisch signifikanter Zusammenhang, der bei 30 und 40 mm am größten war ( $p < 0,001$ ). Auch im Auftreten von Fernmetastasen zeigt sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang bezüglich einer gleichzeitig vorhandenen Nierenbeckeninfiltration.

## 6.7. Operative Therapie

Bezüglich der operativen Therapie des Nierentumors unter kurativem Therapieansatz hat sich neben der radikalen Tumornephrektomie, welche 1963 von Robson als Standardverfahren eingeführt wurde (Robson 1963), in den letzten Jahren die partielle Nephrektomie bei kleinen Tumoren durchgesetzt (Brkovic et al. 1997, Beldegrun et al. 1999). Des weiteren findet zunehmend die laparoskopische Tumornephrektomie und laparoskopische organerhaltende Tumorsektion Verbreitung (Jeschke et al. 2001, Gill et al. 2002, Kuriki et al. 2003, Wille et al. 2003). Bezüglich des Tumordurchmessers von Nierenzellkarzinomen, die einer organerhaltenden Tumorsektion zugeführt werden sollen, gibt es unterschiedliche Ansichten. So konnten Wunderlich et al. (1998) und Schlichter et al. (1999) in ihren Arbeiten nachweisen, dass die partielle Nephrektomie bis zu einem Tumordurchmesser von maximal 20 mm sinnvoll erscheint. Unter imperativer Indikation (bilaterale Tumoren, eingeschränkte Nierenfunktion, Einnierigkeit) erscheint eine partielle Resektion bis 4 cm Durchmesser möglich (Miller et al. 1999). Die höhere Rate an Lokalrezidiven und das Problem der Multifokalität wird von zahlreichen Autoren als problematisch bezüglich der Indikation zur partiellen Nephrektomie gesehen (Kletscher et al. 1995, Nissenkorn und Bernheim 1995, Oya et al. 1995, Steinbach et al. 1995, di Silverio et al. 1996). Auch unter dem Gesichtspunkt der organerhaltenden Tumorsektion wurde in den letzten Jahren der maximale Tumordurchmesser der T1-Kategorie entsprechend der TNM-Klassifikation von 1997 (bis 7 cm) diskutiert.

## 6.8. Todesursachen

Betrachtet man die Todesursachen in beiden Patientengruppen so sind dort zahlreiche Unterschiede zu verzeichnen. Stehen in der Sektionsstatistik die Bronchopneumie und kardiovaskuläre Erkrankungen an vorderster Stelle, zeigte sich bei den Patienten der Tumorbank am häufigsten eine tumorbedingte Todesursache (Metastasierung). Dabei muss aber festgehalten werden, dass bei insgesamt 52 Patienten im Rahmen der Nachbeobachtungszeit in 22 Fällen keine Todesursache eruierbar war. Die Mehrzahl der Fälle mit tumorbedingtem Ableben fanden sich bei den Nierenzellkarzinomen größer 40 mm (Gruppe 4 41-70mm 10 Fälle, Gruppe 5 größer 70 mm 7 Fälle). Nur in einem Fall fand sich ein durch eine Metastasierung verursachtes Versterben bei Tumoren unter 40 mm Durchmesser, so dass man anhand dieser Daten bei 40 mm den cut-off-Wert für ein tumorbedingtes Versterben festlegen könnte. Elmore et al. (2002) fanden in einer Gruppe von 544 Patienten einen cut-off-Wert von 5 cm bezüglich des tumorbedingten Versterbens.

## 6.9. Überleben in Bezug zum Tumordurchmesser

In unserer Auswertung konnten wir eine signifikant häufigere Metastasierung für Tumoren ab einem Tumordurchmesser von 40 mm ( $p < 0,001$ ) bei den Patienten der Tumorbank feststellen. Für die Sektionsstatistik findet sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang sowohl bei einem Tumordurchmesser von 20 mm, 30 mm und auch 40 mm (für alle 3 Größen  $p < 0,001$ ). Die Metastasierung ist bekannt als prognosebestimmender Faktor beim Nierenzellkarzinom. Aufgrund der kleinen Gruppe von metastasierten Tumoren der klinischen Studie (57 Fälle) und der Kürze der Nachbeobachtungszeit (im Mittel 28,63 Monate) konnte keine statistisch sinnvolle Überlebensdarstellung erfolgen. Merseburger et al. (2003) konnten ein signifikant besseres Langzeitüberleben für Tumoren unter 5,0 cm ermitteln. In weiteren Arbeiten (s.Tab.12) wurde cut-off-Werte zwischen 3,5 cm und 5,0 cm ermittelt. Zisman et al. (2001) fanden eine signifikant bessere Überlebenszeit für Nierenzellkarzinome bis 4,5 cm Durchmesser. Gofrit et al. (2001) konnten in ihrer Arbeit eine exzellente Prognose für Tumoren mit einem Durchmesser unter 4 cm nachweisen. In einer Arbeit von Herrlinger et al. (1992) wird ebenfalls auf die Bedeutung des Tumordurchmessers in Bezug auf das Metastasierungsverhalten und das Langzeitüberleben hingewiesen.

Tab.:12) cut-off-Werte zwischen T1- und T2-Kategorie des Nierenzellkarzinoms

Autor	Patientenzahl	cut-off-Wert T1/T2
Wunderlich et al. 2004	582	3,5 cm
Elmore et al. 2003	544	5,0 cm
Zisman et al. 2001	280	4,5 cm
Igarashi et al. 2001	333	4,0 cm
Cheville et al. 2001	277	5,0 cm
Gofrit et al. 2001	124	4,0 cm

## **7. Schlussfolgerungen**

Unter der Zielsetzung dieser Arbeit, ein mögliches inhomogenes Verhalten von Nierenzellkarzinomen der T1- und T2-Kategorie aufzuzeigen, wurden Daten aus der Tumorbank der Urologischen Universitätsklinik der FSU Jena und Sektionsdaten des Institutes für Pathologie der FSU Jena ausgewertet. Ein besonderes Augenmerk wurde auf das Metastasierungsverhalten, die Tumordifferenzierung, die Multifokalität, den Zelltyp und das Wachstumsmuster gelegt. Bezüglich der epidemiologischen Angaben konnten ähnliche Ergebnisse wie in der aktuellen Literatur aufgezeigt werden. Unterschiede zeigten sich lediglich in der Geschlechtsverteilung, wo in der klinischen Studie ein gegenüber der Literatur niedrigerer Anteil an männlichen Tumorpatienten bezogen auf die Geschlechtsverteilung gefunden wurde. Vergleicht man die Tumorgöße beider Patientengruppen, findet sich bei den operierten Patienten eine Häufung bei den Malignomen zwischen 41 und 70 mm und ein relativ geringer Anteil an kleinen Befunden, wohingegen in der Sektionsstatistik die NZK bis 20 mm Durchmesser den größten Anteil haben. Betrachtet man die Lymphknotenmetastasierung bei den NZK der Autopsiestudie, finden sich schon erste Hinweise auf ein unterschiedliches Verhalten in Abhängigkeit von der Tumorgöße. Diese Unterschiede bestätigen sich auch bei der Darstellung des Zusammenhanges zwischen Tumordurchmesser und Fernmetastasierung. Zeigt sich bei den Daten der Tumorbank die höchste Signifikanz bei einem cut-off-Wert von 40 mm, kann in der Sektionsstatistik ein hoch signifikanter Unterschied bei 20 mm, 30 mm und 40 mm dargestellt werden. Der Unterschied im cut-off bei klinischer und pathologischer Studie, ist sicherlich durch den relativ kleinen Anteil der kleinen NZK in der klinischen Studie bedingt. Auch die Korrelation von Malignitätsgrad und Tumorgöße der ausgewerteten Nierenzellkarzinome konnte die Inhomogenität der Nierenzellkarzinome der T1-Kategorie entsprechend der TNM-Klassifikation von 1997 (bis 7 cm Tumordurchmesser) bestätigen. Die Wertung der Multifokalität als Prognoseparameter ist nicht gegeben, da bisher eine endgültige Definition, ob es sich um intrarenale Metastasen oder Tumoren eigener Genese handelt, nicht eruiert werden konnte.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass insbesondere beim Metastasierungsverhalten (als entscheidendem Prognoseparameter) und dem Malignitätsgrad die auch in der Literatur beschriebene Inhomogenität der Tumoren der T1-Kategorie (bis 7 cm), gefunden wurde. Aufgrund der erhobenen klinischen Daten (Tumorbankdaten der Urologischen Klinik) wird

ein cut-off-Wert von 3,5 cm zwischen der T1- und T2-Kategorie für sinnvoll erachtet, da diese Tumoren (= 3,5 cm) aufgrund der Datenlage die beste Prognose aufweisen.

Für die Sektionsstatistik, wo zusätzlich auch die Häufigkeit der Lymphknotenmetastasierung in Bezug zur Tumorgroße gesetzt wurde, ergab sich zusammenfassend ein cut-off-Wert von 3,0 cm als Grenze zwischen der T1- und T2-Kategorie. Die Sektionsstatistik weist bezüglich der Lymphknoten- und Fernmetastasierung eine höhere Genauigkeit als die klinische Studie auf, da in den Autopsien jeweils alle metastatischen Absiedlungen diagnostiziert werden können. Im Gegensatz dazu ist die klinische Relevanz, aufgrund der Nachbeobachtung der Patienten, in der klinischen Studie besser darstellbar. Eine weitere Unterteilung der T1-Kategorie erscheint aufgrund der erhobenen Daten nicht sinnvoll.

Der Vielschichtigkeit der Prognoseparameter wird aber sicherlich auch die Neufassung der TNM-Klassifikation von 2002, wo die T1-Kategorie eine Unterteilung in eine T1a- und T1b-Kategorie erfuhr, nicht vollständig gerecht, und wird die Diskussion über eine sinnvolle Kategorieneinteilung bezüglich der Tumorgroße in Zukunft aufrecht erhalten. Dies zeigt sich insbesondere daran, dass auch bei einem Tumordurchmesser von 20 mm schon signifikante Zusammenhänge nachzuweisen waren, und sich diese auch in der Literatur wiederfanden.

## **8. Literaturverzeichnis**

1. American Cancer Society. 1997.  
Cancer Facts and Figures – 1997. Atlanta: American Cancer Society.
2. Atzpodien J, Buer J, Sel S, Janssen J, Oevermann K. 1999. Chemoimmuntherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms.  
Der Urologe (A), 38: 474-478.
3. Baltaci S, Orhan D, Soyupek S, Bedük Y, Tulunay Ö, Gögüs O. 2000. Influence of tumor stage, size, grade, vascular involvement, histological cell type and histological pattern on multifocality of renal cell carcinoma.  
J Urol, 164: 36-39.
4. Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, Hrsg. 1997. American Joint Committee on Cancer Staging Manual. Fifth Edition. Philadelphia: Lippincott-Raven.
5. Belldegrun A, Tsui K-H, deKernion JB, Smith RB. 1999. Efficacy of nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: Analysis based on the new 1997 tumor-node-metastasis staging system.  
J Clin Oncol, 17: 2868-2875.
6. Beroud C, Fournet JC, Jeanpierre C, Droz D, Bouvier R, Froger D, Chretien Y, Marechal JM, Weissenbach J, Junien C. 1996. Correlations of allelic imbalance of chromosome 14 with adverse prognostic parameters in 148 Renal Cell Carcinomas.  
Genes Chromosome Cancer, 17(4): 215-224.
7. Bichler KH, Wechsel HW. 1999. The problematic nature of metastasized renal cell carcinoma.  
Anticancer Res., 19(2C): 1463-1466.
8. Boeckmann W, Jakse G. 1997. Nierenzellkarzinom. In: Rübber H, Hrsg. Uroonkologie. 2. Auflage Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag, 25- 55.



9. Bostwick DG, Murphy GP. 1998. Diagnosis and Prognosis of Renal Cell Carcinoma: Highlights from an International Consensus Workshop.  
Semin Urol Oncol, 16(1): 46-52.
  
10. Bretheau D, Lechevallier E, Eghazarian C, Grisoni V, Coulange C. 1995. Prognostic Significance of Incidental Renal Cell Carcinoma.  
Eur Urol, 27 : 319-323.
  
11. Brkovic D, Riedasch G, Staehler G. 1997. Stellenwert der organerhaltenden Chirurgie beim Nierenzellkarzinom.  
Urologe A, 36: 103-108.
  
12. Brussel van JP, Mickisch GHJ. 1999. Prognostic factors in renal cell and bladder cancer.  
BJU International, 83: 902-909.
  
13. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML. 2003. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma.  
Am J Surg Pathol, 27(5): 612-624.
  
14. De Kernion JB, Berry D. 1980. The Diagnosis and Treatment of Renal Cell Carcinoma.  
Cancer, 45:1947-1956.
  
15. Dinney CPN, Awad SA, Gajeski JB, Belitsky P, Lannon SG, Mack FG, Millard OH. 1992. Analysis of imaging modalities, staging systems and prognostic indicators for renal cell carcinoma.  
Urology, 39(2): 122-132.
  
16. Di Silverio F, Sciarra A, Flammia GP, Mariani M, De Vico A, Buscarini M. 1996. Surgical enucleation for renal cell cancer (RCC).  
Scand J Urol Nephrol, 31: 123-128.

17. Elmore JM, Kadesky KT, Koeneman KS, Sagalowsky AL. 2002. Reassessing the 1997 TNM classification system for renal cell carcinoma: a 5.0 cm T1/T2 cut-off better stratifies clinical outcome (abstract 783).  
J Urol, 167 (suppl.): 194.
  
18. Elmore JM, Kadesky KT, Koeneman KS, Sagalowsky AL. 2003. Reassessment of the 1997 TNM Classification System for Renal Cell Carcinoma.  
Cancer, 98 (11): 2329-2334.
  
19. Finger Kantor AL, Wister Meigs J, Heston JF, Flannery JT. 1976. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma in Connecticut 1935-1973.  
J Natl Cancer Inst, 57: 495-500.
  
20. Fischer CG. 1999. Ätiologie, Pathogenese und Therapie des Nierenzellkarzinoms.  
Radiologie, 39: 343-349.
  
21. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. 1982. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma.  
Am J Surg Pathol, 6: 655-663.
  
22. Gago-Dominguez M, Yuan JM, Castela JE, Ross RK, Yu MC. 2001. Family history and risk of renal cell carcinoma.  
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 10(9): 1001-1004.
  
23. Gill IS, Desai MM, Kaouk JH, Meraney AM, Murphy DP, Sung GT, Novick AC. 2002. Laparoscopic partial nephrectomy for renal tumor: duplicating open surgical techniques.  
J Urol, 167: 469-476.
  
24. Giuliani L, Giberti C, Martorana G, Rovida S. 1990. Radical extensive surgery for renal cell carcinoma: Long-term results and prognostic factors.  
J Urol, 143: 468-474.

25. Godley PA, Ataga KI. 2000. Renal Cell carcinoma.  
Curr Opin Oncol, 12: 260-264.
  
26. Godley PA, Stinchcombe TE. 1999. Renal Cell Carcinoma.  
Curr Opin Oncol, 11: 213-217.
  
27. Gofrit ON, Shapiro A, Kovalski N, Landau EH, Shenfeld OZ, Pode D. 2001. Renal Cell Carcinoma: Evaluation of the 1997 TNM Systems and Recommendations for Follow-Up after Surgery.  
Eur Urol, 39: 669-675.
  
28. Graff HJ. 1997. Tumoren, Teil G. In: Merkle W, Hrsg. Urologie. Erste Auflage. Stuttgart: Hippokrates Verlag, 150.
  
29. Guinan P, Sobin LH, Algaba F, Badellino F, Kameyama S, MacLennan G, Novick A. 1997. TNM Staging of Renal Cell Carcinoma. Workgroup No.3 – Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC).  
Cancer, 80: 992-993.
  
30. Gunia S, May M, Korb, Stosiek P. 2004. Das Nierenzellkarzinom – Vergleichende Analyse der prognostischen Bedeutung der WHO-Klassifikation und des Prognosescores nach Störkel.  
Urologe A, 43: 450-456.
  
31. Hafez KS, Fergany AF, Novick AC. 1999. Nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: impact of tumor size on patient survival, tumor recurrence and TNM-staging.  
J Urol, 162: 1930-1933.

32. Heath CW Jr, Lally CA, Calle EE, McLaughlin JK, Thun MJ. 1997. Hypertension, Diuretics and Hypertensive medications as possible risk factors for Renal Cell Cancer.  
Am J Epidemiol, 145(7): 607-613.
33. Hellsten S, Berge T, Wehlin L. 1981 a. Unrecognized renal cell carcinoma: clinical and diagnostic aspects.  
Scand J Urol. 15: 269-272.
34. Hellsten S, Berge T, Wehlin L. 1981 b. Unrecognized renal cell carcinoma: clinical and diagnostic aspects.  
Scand J Urol. 15: 273-278.
35. Hellsten S, Berge T, Linell F. 1983. Clinically unrecognised renal carcinoma: aspects of tumor morphology, lymphatic and haematogenous metastatic spread.  
British J Urol, 55: 166-170.
36. Helpap B. 1992. Grading and prognostic significance of urologic carcinomas.  
Urol Int, 48: 245-257.
37. Herbers J, Schullerus D, Muller H, Kenck C, Chudek J, Weimer J, Bugert P, Kovasc G. 1997. Significance of chromosome arm 14q loss in nonpapillary renal cell carcinomas.  
Genes Chromosom Cancer, 19(1): 29-35.
38. Hermanek P. 1986. Neue TNM/pTNM-Klassifikation und Stadieneinteilung urologischer Tumoren.  
Urologe B, 26: 193-197.
39. Hermanek P, Giedl J. 1989. Die prognostische Aussagekraft der neuen pTNM-Klassifikation und Stadieneinteilung des Nierenkrebses.  
Verh Dtsch Ges Path, 73: 415-417.

40. Hermanek P, Schrott KM. 1990. Evaluation of the new tumor, nodes and metastases classification of renal cell carcinoma.  
J Urol, 144(2 Pt1): 238-241.
41. Hermanek P, Scheibe O, Spiesse B, Wagner G. 1992. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 4.Auflage, 2.Revision. Berlin-Heidelberg-New York-London-Paris-Tokio-Hong Kong-Barcelona-Budapest: Springer Verlag, 154-156.
42. Hermanek P, Hutter RVP, Sobin LH, Wagner G, Wittekind Ch, Hrsg. 1997. TNM-Atlas. Fourth Edition. Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag, 296-302.
43. Herrlinger A, Schott G, Schafhauser W, Schrott KM. 1992. Die Bedeutung des Tumordurchmessers beim Nierenzellkarzinom.  
Urologe A, 31: 70-75.
44. Hölzel D, Altwein JE. 1991. Tumoren des Urogenitaltraktes: klinisch-epidemiologische Fakten.  
Urologe A, 30: 134-138.
45. Huguenin PU, Kieser S, Glanzmann C, Capaul R, Lütolf UM. 1998. Radiotherapy for metastatic carcinomas of the kidney or melanomas: an analysis using palliative end points.  
Int J Radiation Oncology Biol Phys, 41(2): 401-405.
46. Hsu RM, Chan DY, Siegelmann StS. 2004. Small renal cell carcinomas: Correlation of size with tumorstage, nuclear grade and histologic subtype.  
AJR, 182: 551-557.
47. Igarashi T, Tobe T, Nakatsu H-O, Suzuki N, Murakami S, Hamano M, Maruoka M, Nagayama T, Matsuzaki O, Ito H. 2001. The impact of a 4 cm cutoff point for stratification of T1N0M0 renal cell carcinoma after radical nephrectomy.  
J Urol, 165: 1103-1106.

48. Interdisziplinäre kurzgefasste Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft und der deutschen Gesellschaft für Urologie. 2002.  
Nierenzellkarzinom. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften AWMF online. Zitierbare Quelle: Deutsche Krebsgesellschaft: Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 3. Auflage 2002.
49. Ishikawa I, Kovacs G. 1993. High Incidence of Papillary Renal Cell Tumors in Patients on Chronic Haemodialysis. *Histopathology*, 22(2): 135-9.
50. Jacobson J, Rasmuson T, Grankvist K, Ljungberg B. 2000. Vascular Endothelial Growth Factor as Prognostic Factor in Renal Cell Carcinoma, *J Urol*, 163: 343-347.
51. Jacquemin D, Saussine C, Roca D, Roy C, Bollack C. 1992. Multiple tumors in the same kidney: incidence and therapeutic implication. *Eur Urol*, 21: 32-34.
52. Jeschke K, Peschel R, Wakonig J, Schellander L, Bartsch G, Henning K. 2001. Laparoscopic nephron-sparing surgery for renal tumors. *Urology*, 58: 688-692.
53. Johnsen JA, Hellsten S. 1997. Lymphatogenous spread of renal cell carcinoma: An autopsy study. *J Urol* , 157(2): 450-453.
54. Kälble T, Kovasc G. 1994. Molecular Genetics in the Diagnosis and Prognosis of Renal Cell Carcinoma. *Klinisches Labor*, 12: 1209-1214.
55. Kennedy SM, Merino MJ, Linehan WM, Roberts JR, Robertson CN, Neumann RD. 1990. Collecting duct carcinoma of the kidney. *Hum Pathol*. 21: 449-456.

56. Kinouchi T, Saiki S, Meguro N, Maeda O, Kuroda M, Usami M, Kotake T. 1999. Impact of Tumor Size on the Clinical Outcomes of Patients with Robson Stage I Renal Cell Carcinoma. *Cancer*, 85: 689-695.
  
57. Kletscher BA, Qian J, Bostwick DG, Andrews E, Zincke H. 1995. Prospective analysis of multifocality in renal cell carcinoma: influence of histopathological Pattern, grade, number size, volume and deoxyribonucleic acid ploidy. *J Urol*, 153: 904-906.
  
58. Kovasc G. 1994. The Value of Molecular Genetic Analysis in the Diagnosis and Prognosis of Renal Cell Tumors. *World J Urol*, 12: 64-68.
  
59. Kovacs G. 1999. Molekulare Genetik und Diagnose der Nierenzelltumoren. *Urologe A*, 38: 433-441.
  
60. Kuriki O, Ono Y, Kinukawa T, Hattori R, Nishiyama N, Yamada S, Ohshima S. 2003. Laparoscopic Radical Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma. *Aktuel Urol*, 34: 244-246.
  
61. Landis SH, Murray T, Bolden A, Wingo PA. 1998. *Cancer Statistics, 1998*. *CA Cancer J Clin*, 48: 6-29.
  
62. Latif F, Tory K, Gnarr J, Yao M, Duh FM, Orcutt ML, Stackhouse T, Kuzmin I, Modi W, Geil L, Schmidt L, Zhou FWLiH, Wei MH, Chen F, Glenn G, Choyke P, Walther MM, Weng YK, Duan DSR, Dean M, Glavac D, Richards FM, Crossey PA, Fergusonsmith MA Lepaslier D, Chumakov I, Cohen D, Chinault AC, Maher ER, Linehan. 1993. Identification of the von Hippel-Lindau Disease Tumor Suppressor Gene. *Science*, 260: 1317-1320.

63. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, Weaver AL, Parker AS, Zincke H. 2003. Prediction of progression after radical Nephrectomy for patients with clear renal cell carcinoma.  
Cancer, 97: 1663-1671.
64. Linehan WM, Walther MM, Zbar B. 2003. The genetic basis of cancer of the kidney.  
J Urol, 170: 2163-2172.
65. Mahabir S, Leitzmann MF, Pietinen P, Albanes D, Virtamo J, Taylor. 2004. Physical acitivity and renal cell cancer risk in a cohort of male smokers.  
Int J Cancer, 108(4): 600-605.
66. Maroncle M, Irani J, Dore B, Levillain P, Goujon JM, Aubert J. 1994. Prognostic value of histological grade and nuclear grade in renal adenocarcinoma.  
J Urol, 151: 1174-1176.
67. Marshall FF, Steinberg GD, Pound CR, Partin AW. 1995. Radical surgery for renal cell carcinoma: Caval neoplastic excision, adrenalectomy, lymphadenectomy, adjuvant organ resection.  
World J Urol, 13: 159-162.
68. Marshall FF, Stewart AK, Menck HR. 1997. The National Cancer Data Base.  
Cancer, 80: 2167-2173.
69. Mc Laughlin JK, Lipworth L. 2000. Epidemiologic aspects of renal cell cancer.  
Semin Oncology, 27: 115-123.
70. Merseburger AS, Wegener G, Horstmann M, Oelke M, Zumbrägel A, Bokemeyer C., Kollmannsberger C, Jonas U, Stenzl A, Kuczyk M. 2003. Welche Tumorgroße korreliert am besten mit dem Progressionsrisiko lokal organbegrenzter Nierenzellkarzinome?  
Aktuel Urol, 34: 469-474.



71. Mickisch G. 2001. Urological Approaches to Metastatic Renal Cell carcinoma. *Onkologie*, 24: 122-126.
72. Mickisch G, Alken P. 1992. Urologische Onkologie. In: Alken P, Walz PH, Hrsg. *Urologie*. Weinheim: VCH-Verlag, 173-182.
73. Mickisch G, Carballido J, Hellsten S, Schulze H, Mensink H. 2001. Guidelines on Renal Cell Cancer. *Eur Urol*, 40: 252-255.
74. Mickisch GH, Roehrich K, Koessig J, Forster S, Tschada RK, Alken P. 1990. Mechanism and modulation of multidrug resistance in primary human renal cell carcinoma. *J Urol*, 144(3): 755-759.
75. Miller J, Fischer C, Freese R, Altmannsberger M, Weidner W. 1999. Nephron-sparing Surgery for Renal Cell Carcinoma – is Tumor Size a suitable Parameter for Indication? *Urology*, 54(6): 988-993.
76. Moch H, Gasser T, Amin MB, Torhorst J, Sauter G, Mihatsch MJ. 2000. Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma. *Cancer*, 89: 604-614.
77. Moll V, Gauer A, Seitz G, Ziegler M. 1993. Stagingsysteme beim Nierenzellkarzinom – Vergleich der prognostischen Aussagekraft. *Z. Urologie Poster* 1/1993.
78. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. 1996. Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 335(12): 865-875.

79. Moyad MA. 2001 a. Obesity, Interrelated Mechanisms and Exposures and Kidney Cancer.  
Semin Urol Oncol, 19(4): 270-279.
80. Moyad MA. 2001 b. Review of Potential Risk Factors for Kidney (Renal Cell) Cancer.  
Semin Urol Oncol, 19(4): 280-293.
81. Munro NP, Woodhams S, Nawrock JD, Fletcher MS, Thomas PJ. 2003. The role of transarterial embolization in the treatment of renal cell carcinoma.  
BJU International, 92: 240-244.
82. Nativ O, Sabo E, Bejar J, Halchmi S, Moskovitz B, Miselevich A. 1996. A comparison between histological grade and nuclear morphometry for predicting the clinical outcome of localized renal cell carcinoma.  
Br J Urol, 78: 33-38.
83. Nissenkorn I, Bernheim J. 1995. Multicentricity in renal cell carcinoma.  
J Urol, 153: 620-622.
84. Oh WK, Manola J, Renshaw AA, Brodtkin D, Loughlin KR, Richie JP, Shapiro CL, Kantoff PW. 2000. Smoking and Alcohol use may be risk factors for poorer outcome in patients with clear cell renal carcinoma.  
Urology, 55: 31-35.
85. Oya M, Nakamura K, Baba S, Hata JI, Tazaki H. 1995. Intrarenal satellites of renal cell carcinoma: histopathological manifestation and clinical implication.  
Urology, 46: 161-164.
86. Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. 2001. The Changing Natural History of Renal Cell Carcinoma.  
J Urol, 166: 1611-1623.

87. Paradis V, Ben Lagha N, Zeimoura L, Blanchet P, Eschwege P, Ba N, Benoit G, Jardin A, Bedossa P. 2000. Expression of Vascular Endothelial Growth Factor in Renal Cell Carcinomas.  
Virchows Arch, 436: 351-356.
88. Patard J-J, Jeray E, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guillee F, Lobel B. 2003. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma.  
Eur Urol, 44: 226-232.
89. Rassweiler JJ, Abbou C, Janetschek G, Jeschke K. 2000. Laparoscopic partial nephrectomy. The European experience,  
Urol Clin North Am, 27(4): 721-736.
90. Repassy DL, Gaal R, Sebök J. 1999. Heteromorphic Grade of Renal Cell Cancer.  
Acta Chirurgica Hungarica, 38(3-4): 335-341.
91. Richstone L, Scherr DS, Reuter VR, Snyder ME, Rabbani F, Kattan MW, Russo P. 2004. Multifocal renal cortical tumors: frequency, associated clinicopathological features and impact on survival.  
J Urol, 171: 615-620.
92. Riede UN.1993. Uropoetisches System Kap.14. In Riede UN, Schaefer HE, Hrsg. Allgemeine und spezielle Pathologie. Dritte Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag, 828-831.
93. Ries LAG, Kosary CL, Hankey BF, Hrsg. 1997. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1994: Tables and Graphs. National Cancer Institute.
94. Robson CJ. 1963. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma.  
J Urol, 101: 37.

95. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. 1969. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma.  
J Urol, 101: 297-301.
96. Schlichter A. 1999. Untersuchungen zur biologischen Aktivität des multifokalen Nierenzellkarzinoms (Habilitationsschrift). Rat der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena.
97. Schlichter A, Wunderlich H, Junker K, Kosmehl H, Schubert J. 1999. Grenzen der partiellen Nephrektomie beim Nierenzellkarzinom.  
Urologe A, 38: 479-485.
98. Schmitz-Dräger BJ, Ebert T. 2002. Nierenparenchymentumoren Kap.43. In: Jocham D, Miller K, Hrsg. Praxis der Urologie in zwei Bänden. Zweite Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag, 57-83.
99. Schumacher K. 2000. Therapie maligner Tumoren. Stuttgart: Schattauer Verlag.
100. Sobin LH, Wittekind C, 1997. International Union Against Cancer (UICC) TNM Classification of Malignant Tumors. Fifth Edition. New York: Wiley-Liss.
101. Shinohara N, Harabayashi J, Koyanagi T. 2001. Stage-specific follow up protocol after radical nephrectomy for renal cell carcinoma: could we follow the T1b patients by a same follow up protocol of T1a patients ? (abstract 662).  
J Urol, 165(suppl.): 161.
102. Steinbach F, Stöckle M, Hohenfellner R. 1992. Diagnostik und Therapie benignen und malignen Nierentumoren.  
Urologe A, 31 (1): W1-W10.

103. Steinbach F, Stöckle M, Griesinger A, Störkel S, Stein R, Miller DP, Hohenfellner R. 1994. Multifocal renal cell tumors: a retrospective analysis of 56 patients treated with radical nephrectomy.  
J Urol, 152: 1393-1396.
104. Steinbach F, Stöckle M, Hohenfellner R. 1995. Current controversies in nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma.  
World J Urol, 13: 163-165.
105. Stenzl A, deKernion JB. 1989. Pathology, Biology and clinical Staging of Renal Cell Carcinoma.  
Semin Oncol, 16(1) Suppl.: 3-11.
106. Störkel S. 1993. Karzinome und Onkozytome der Niere, Phänotypische Charakterisierung und prognostische Merkmale. Veröffentlichungen aus der Pathologie Band 140. Stuttgart-Jena-New York: Gustav Fischer Verlag.
107. Störkel S. 1999. Epitheliale Tumoren der Niere. Pathologische Subtypisierung und zytogenetische Korrelation.  
Urologe A, 38: 425-432.
108. Störkel S, Thoenes W, Jacobi GH, Lippold R. 1989. Prognostic parameters in renal cell carcinoma – A new approach.  
Eur Urol, 16: 416-422.
109. Störkel S, Thoenes W, Jacobi GH, Engelmann U, Lippold R. 1990. Prognostic parameters of renal cell carcinoma.  
Eur Urol, 18(2): 36-37.
110. Takashi M, Nakano Y, Sakata T, Miyake K, Hamajima N. 1993. Multivariate evaluation of prognostic determination for renal cell carcinoma.  
Urol Int. 50, 6-12.

111. Thoenes W, Störkel S. 1991. Die Pathologie der benignen und malignen Nierenzelltumoren.  
Urologe A, 30: W41-W50.
112. Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ. 1986. Histopathology and Classification of Renal Cell Tumors (Adenomas, Oncocytomas and Carcinomas): The Basic Cytological and Histopathological Elements and their use for Diagnosis.  
Pathol Res Pract, 181: 125-143.
113. Trasher JB, Paulson DF. 1993. Prognostic factors in renal cancer.  
Urol Clin North Am, 20 (2): 247-262.
114. Vallancien G, Torres LO, Gurfinkel E, Veillon B, Brissel JM. 1990. Incidental detection of renal tumors by abdominal ultrasonography.  
Eur Urol, 18: 94-96.
115. Vandenberg E, Vanderhout AH, Oosterhuis JW, Storkel S, Dijkhuizen T, Dam A. 1993. Cytogenetic Analysis of epithelial Renal Cell Tumors – Relationship with a new Histopathological Classification.  
Int J Cancer, 55: 223-227.
116. Weiss LM, Gelb AB, Medeiros LJ. 1995. Adult renal epithelial neoplasms.  
Am J Clin Pathol. 103, 624-635.
117. Whang M, O'Toole K, Bixon R, Brunetti J, Ikeguchi E, Olson CA, Sawczuk TS, Benson MC. 1995. The incidence of multifocal renal cell carcinoma in patients who are candidates for partial nephrectomy.  
J Urol, 154: 968-971.
118. Wille AH, Roigas J, Deger S, Türk I, Tüllmann M, Dubbke A, Schnorr D. 2003. Die laparoskopische transperitoneale Tumornephrektomie.  
Urologe (A), 42: 205-210.

119. Wittekind Ch, Meyer HJ, Bootz F. 2002.  
TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Sechste Auflage. Berlin: Springer Verlag.
120. Wunderlich H. 2001. Das kleinvolumige inzidentelle Nierenzellkarzinom (Habilitationsschrift). Rat der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena.
121. Wunderlich H, Dreihaupt M, Schlichter A, Kosmehl H, Reichelt O, Schubert J. 2004.  
New Cut-Off Point between T1 and T2 Renal Cell Carcinoma – Necessary for a Better Discriminatory Power of the TNM Classification.  
Urol Int, 72: 123-128.
122. Wunderlich H, Reichelt O, Schumann S, Schlichter A, Kosmehl H, Werner W, Vollandt R, Schubert J. 1998. Nephron Sparing Surgery for Renal Cell Carcinoma 4 cm or less in Diameter: Indicated or under treated.  
J Urol, 159: 1465-1469.
123. Wunderlich H, Schumann S, Janitzky V, Moravek P, Podhola M, Kosmehl H, Schubert J. 1998. Increase of Renal Cell Carcinoma Incidence in Central Europe.  
Eur Urol, 33:538-541.
124. Yuan J, Castelao JE, Gago-Dominguez M, Yu MC, Ross RK. 1998. Tobacco use in relation to Renal Cell Carcinoma.  
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 7: 429-433.
125. Zbar B. 1995. Von Hippel-Lindau Disease and Sporadic Renal Cell Carcinoma.  
Cancer-Surv, 25: 219-232.
126. Zbar B, Brauch H, Talmadge C, Lineham M. 1988. Loss of alleles of loci on the short arm of chromosome 3 in renal cell carcinoma.  
Nature, 327: 721-724.

127. Zisman A, Pantuck AJ, Chao D, Dorey F, Said JW, Gitlitz BJ, De Kernion JB, Figlin RA, Belldegrun AS. 2001. Reevaluation of the 1997 TNM Classification for Renal Cell Carcinoma: T1 and T2 cutoff point at 4,5 rather than 7 cm. Better Correlates with Clinical Outcome.  
J Urol, 166:54-58.
128. Zucchi A, Mearini L, Mearini E, Costantini E. 2003. Stage pT1 renal Cell Carcinoma: Review of the Prognostic Significance of Size.  
Urol Int, 70: 47-50.



## **9. Anhang**

### **9.1. Lebenslauf**

Name:	Dreihaupt
Vorname:	Mathias
Geburtsdatum:	05.05.1972
Geburtsort:	Brandenburg/Havel
Anschrift:	Buchaer Strasse 12 E 07745 Jena
Familienstand:	ledig
Konfession:	evangelisch
Bildungsweg:	1978 – 1988 Allgemeinbildende Polytechnische Schule „Erich Weinert“ Lüderitz  1988 – 1990 Erweiterte Allgemeinbildende Oberschule „Karl Marx“ Tangerhütte  07.07.1990 Abitur  1990 – 1991 Tätigkeit als Pflegehelfer Chirurgische Abteilung Kreiskrankenhaus Tangermünde  1991 – 1998 Medizinstudium an der Universität Rostock  1994           Physikum 1995           Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 1997           Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 1998           Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 20.10.1998   Abschluss des Medizinstudiums
Berufliche Tätigkeit:	12/1998 bis 04/2000 Arzt im Praktikum Urologische Klinik Städtisches Klinikum Dresden Friedrichstadt 05/2000 Arzt im Praktikum Chirurgische Abteilung Asklepios-ASB Klinik Radeberg 06/2000 bis 05/2001 Assistenzarzt Chirurgische Abteilung Asklepios-ASB Klinik Radeberg seit 06/2001 Assistenzarzt Urologische Universitätsklinik der Friedrich-Schiller-Universität Jena

Jena, den 22.06.2004

Mathias Dreihaupt

## 9.2. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. J. Schubert für die Überlassung des Themas und der Arbeitsmöglichkeiten. Besonders herzlicher Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. H. Wunderlich für die wissenschaftliche Führung und die zahlreichen Anregungen und Ratschläge bei der Ausführung des Themas.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. D. Katenkamp und Herrn Dr. W. Hindermann, Institut für Pathologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena, für die Bereitstellung der Sektionsdaten. Für die Unterstützung bei der Erstellung des Statistik möchte ich Frau Dr. Brandstädt vom Institut für Medizinische Statistik der Friedrich-Schiller-Universität Jena danken, des weiteren Frau Dr. med. A. Becker und Herrn Marco Wolf herzlichen Dank für Ihre Unterstützung und hilfreichen Anregungen.

### 9.3. Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr Prof. Dr. med. habil. J. Schubert, Herr Priv.-Doz. Dr. med. habil. H. Wunderlich, Dr. med. W. Hindermann, Frau Dr. rer. nat. A. Brandstädt, Frau Dr. med. A. Becker, Herr Marco Wolf,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

und ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 22.06.2004